

Naturstoffe mit oxidierte Chroman-Teilstruktur: Totalsynthese des
Flavonols Morin aus dem Färbermaulbeerbaum *Maclura tinctoria* und
Untersuchungen zur Synthese von Dankastatin C aus dem Pilz
Gymnascella dankaliensis

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Steffen Mende

aus Nordhorn

1. Referent: Professor Dr. Thomas Lindel

2. Referent: Professor Dr. Stefan Schulz

eingereicht am: 08.05.2020

mündliche Prüfung (Disputation) am: 15.07.2020

Druckjahr 2020

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

S. Mende, T. Lindel, "Synthesis of morin and morin derivatives", *PCT Int. Appl.* **2019**, WO 2019101353 A1 20190531; *Eur. Pat. Appl.* **2019**, EP 3486240 A1 20190522. 31. Mai 2019.

Tagungsbeiträge

S. Mende, T. Lindel, "Studies towards the Total Synthesis of Dankastatin C" (Poster), 8. Braunschweiger Jungchemiker Tagung, 9. Mai 2017, Braunschweig.

S. Mende, T. Lindel, "Studies towards the Total Synthesis of Dankastatin C" (Poster), 20th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), 2.–6. Juli 2017, Köln.

S. Mende, G. Jerz, P. Winterhalter, T. Lindel, "Lab-scale high-performance countercurrent chromatography of the flavonoid morin and derivatives from total synthesis for evaluation of a pilot scale recovery option", 10th International Conference on Countercurrent Chromatography, 1.–3. August 2018, Braunschweig.

S. Mende, T. Lindel, "Studies towards the Total Synthesis of Dankastatin C" (Poster), ORCHEM 2018, 10.–12. September 2018, Berlin.

S. Mende, T. Lindel, "Studies towards the Total Synthesis of Dankastatin C" (Poster), XVI International Symposium on Marine Natural Products | XI European Conference on Marine Natural Products (XVI MaNaPro & XI ECMNP), 1.–5. September 2019, Peniche (Portugal).

S. Mende, T. Lindel, "Studies towards the Total Synthesis of Dankastatin C" (Poster), 9. Braunschweiger Jungchemiker Tagung, 10. Oktober 2019, Braunschweig. Posterpreis für den 1. Platz.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel für die Unterstützung und Förderung während meiner Promotion bedanken, sowohl für die spannende Themenstellung, als auch für das entgegengebrachte Vertrauen, die hilfreichen und ausführlichen Diskussionen und die Möglichkeit zur eigenständigen Forschung.

Für die Übernahme des Korreferats möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Stefan Schulz bedanken. Herrn apl. Prof. Dr. Ulrich Engelhardt danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Ein besonderer Dank gilt auch den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises für die gute Zusammenarbeit, fachlichen Gespräche und natürlich auch für die Aktivitäten außerhalb der Universität. Ich danke Nils Kanitz, Rurik Doherr, Nicola Matthieu Mann, Marvin Lange, Lisa Anders, Christian Tolle, Marvin Fresia, Lukas Rast, Maren Ballhaus, Dr. Marco Monecke, Dr. Mario Kock, Dr. Jan-Niklas Schäckermann, Dr. Carlo Allmann, Dr. Jan Hendrik Lang.

Meinen Praktikanten Kim Behringer, Julia Brand, Christian Tolle, Imke Schmidt, Merle Hinsken, Laurenz Küchner, Chiara Hellwig, Angelika Neitzel, Svenja Große, Nelly Falahatgar, Lucas Wegener und Lucie Groth danke ich für die hilfreichen Arbeiten im Labor.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen für die Messung zahlreicher NMR-, Massen-, UV/Vis- und IR-Spektren: Frau Dr. Ibrom, Frau Holba-Schulz, Frau Krafft, Frau Fischer, Herrn Dr. Papke, Herrn Dr. Beuerle und Frau Kadhim.

Dem FIOC mit Brigitte Brinkmann möchte ich für die finanzielle Unterstützung beim Besuch von Konferenzen danken.

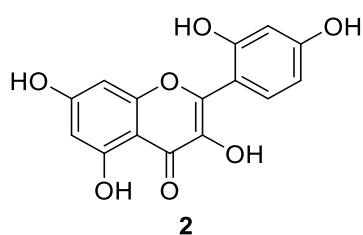
Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und natürlich meiner wundervollen Frau Yvonne, die mich jederzeit unterstützt hat, bedanken. Meine Tochter Lana konnte mir mit ihrer fröhlichen Art auch nach weniger erfolgreichen Tagen immer ein Lächeln auf die Lippen zaubern.

Inhaltsverzeichnis

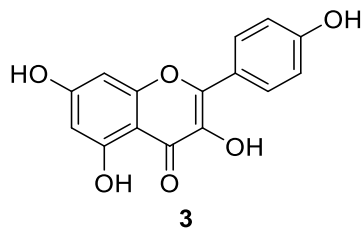
1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung und Problemstellung	6
2.1 Das Flavonol Morin.....	6
2.2 Der marine Naturstoff Dankastatin C	10
3. Stand der Forschung.....	14
3.1 Morin	14
3.1.1 Biosynthese der Flavonoide	14
3.1.2 Bekannte Synthesen der Flavonoide und Chalkone	16
3.1.3 Vorausgehende Arbeiten zur Totalsynthese von Morin	24
3.1.4 Aufreinigung des Rohprodukts der Morinsynthese mittels Gegenstromverteilungschromatographie	26
3.2 Dankastatin C	28
3.2.1 Hypothese zur Biosynthese des bicyclischen Systems der Dankastatine, Gymnastatine und Aranorosine.....	30
3.2.2 Synthese der Seitenkette von Dankastatin C	32
3.2.3 Bekannte Synthesen zum Aufbau der bicyclischen Systeme in Dankastatinen	36
4. Ziele der Arbeit	37
5. Resultate und Diskussion	38
5.1 Morin	38
5.1.1 Methylierung von Phloroglucin (93)	39
5.1.2 Acetylierung von Dimethoxyphenol (98)	39
5.1.3 Aldolkondensation des Acetophenons 99 mit Benzaldehyd 191	46
5.1.4 Cyclisierung des Chalkons 100	47
5.1.5 Demethylierung des Flavonols 101 und dessen Aufreinigung	57
5.1.6 Sn-Komplex von Morin	65
5.1.7 Zusammengefasste Syntheseroute zu Morin	67
5.1.8 Fluoreszenzspektren der fluoreszierenden Verbindungen.....	68
5.2 Dankastatin C	70
5.2.1 Synthese der Seitenkette	71
5.2.2 Synthese des Bicyclus ausgehend von L-Tyrosin	77
5.2.3 Synthese des Bicyclus über ein Cumarinderivat	82
5.2.4 Kupplungsreaktionen der Seitenkette von Dankastatin C	84
6. Ausblick	87
7. Experimentalteil.....	91
7.1 Chemikalien und Synthesen	91

7.2 Chromatographische Methoden.....	91
7.3 Charakterisierung	92
7.4 Synthesevorschriften	94
8. Abkürzungsverzeichnis	128

1. Zusammenfassung



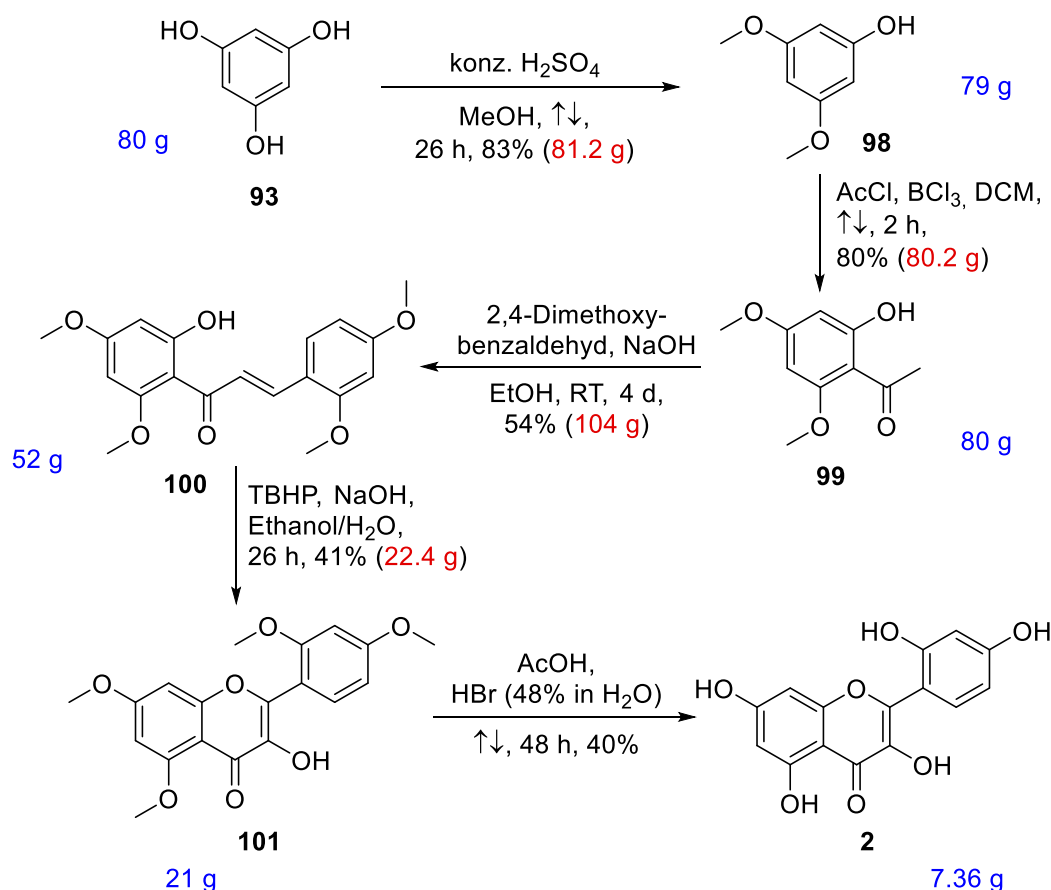
Im Zentrum der Dissertation stehen zwei Naturstoffe mit oxidierter Chroman-Teilstruktur, das Flavonol Morin aus dem Färbermaulbeerbaum *Maclura tinctoria* und der Tyrosin-Abkömmling Dankastatin C aus dem marinen Pilz *Gymnascella dankaliensis*.



Morin (**2**) wird noch heute aus dem tropischen Färbermaulbeerbaum isoliert und kann z. B. mit Kaempferol (**3**) verunreinigt sein (Abbildung 1). Während Morin früher für das Färben von Textilien verwendet wurde, liegt die Anwendung heute vor allem in der Galvanik als katalytisch wirksamer Elektrolyt-Zusatz.

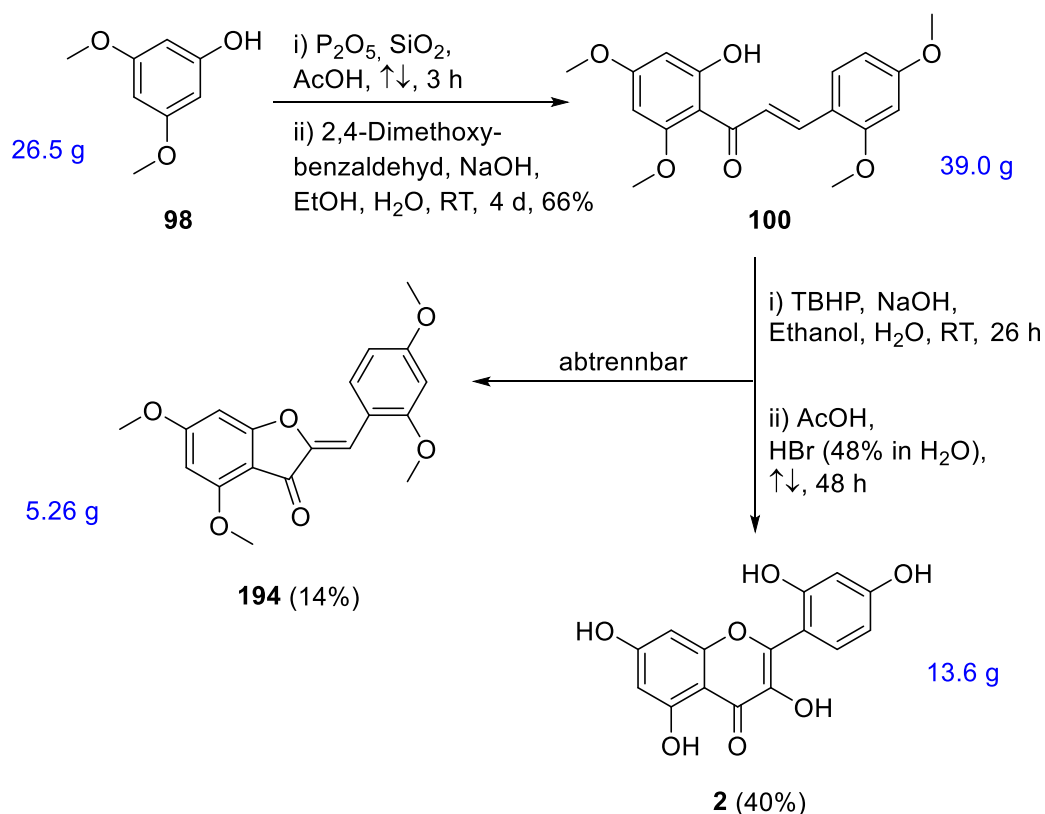
Abbildung 1: Morin (**2**) und Kaempferol (**3**).

Um eine Abhängigkeit von Tropenholz zu verringern und ein reines Morin verfügbar zu machen, war ein Ziel dieser Arbeit, eine Laborsynthese zu entwickeln, die sich auch für den Multigramm-Maßstab eignete und möglicherweise technisch umsetzen ließe.



Schema 1: Morinsynthese der 1. Generation.

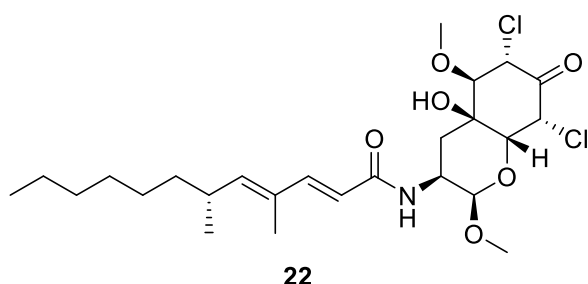
Die Syntheseroute beginnt mit kommerziell erhältlichem Phloroglucin (**93**), welches unter Rückfluss in konzentrierter Schwefelsäure und Methanol zweifach methyliert wurde. Acetophenon **99** wurde durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Acetylchlorid und BCl_3 als Lewis-Säure erhalten. Das Chalkon **100** wurde über eine Aldolkondensation des Acetophenons **99** mit Benzaldehyd **191** unter basischen Bedingungen erreicht. Die Cyclisierung des Chalkons **100** erfolgte über eine Algar-Flynn-Oyamada (AFO)-Reaktion.^[53] Dabei erwies sich *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) unter basischen Bedingungen als geeignet. Abschließend wurde durch Demethylierung mit wässrigem konzentriertem Bromwasserstoff in Essigsäure Morin (**2**) in einer Gesamtausbeute von 6% als tiefschwarzer Feststoff erhalten, der sich ohne Chromatographie nicht aufreinigen ließ (Schema 1).



Schema 2: Verbesselter Zugang zu Morin (**2**).

Es wurde ein verbesserter Zugang zu Morin (**2**) gefunden. Da BCl_3 in technischem Maßstab kaum einsetzbar ist, wurde in einer umfangreichen Studie die Monoacetylierung von 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) erforscht. Als optimal erwies sich die Kombination aus Essigsäure und P_2O_5 (1:0.05) in Anwesenheit von Kieselgel in einem Gewichtsverhältnis von 1:1 zu P_2O_5 . Es bildet sich das gemischte Anhydrid von Essigsäure und P_2O_5 , wobei nicht nur eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung stattfand, sondern auch nach Veresterung von 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) eine FRIES-Verschiebung zum Acetophenon **99** erfolgte. Das Rohprodukt wurde mit äquimolarer Menge 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (**191**) zu Chalkon **100** umgesetzt. Bei der oxidativen Cyclisierung von Chalkon **100** wurde neben Tetramethylmorin auch das tetramethylierte Auron **194** gebildet, das als sauberes Nebenprodukt abfiltrierbar war (Schema 2). Die Demethylierung von Tetramethylmorin lieferte 13.6 g Morin nach Extraktion mittels HEMWat-Lösungsmittelsystem, ein in der

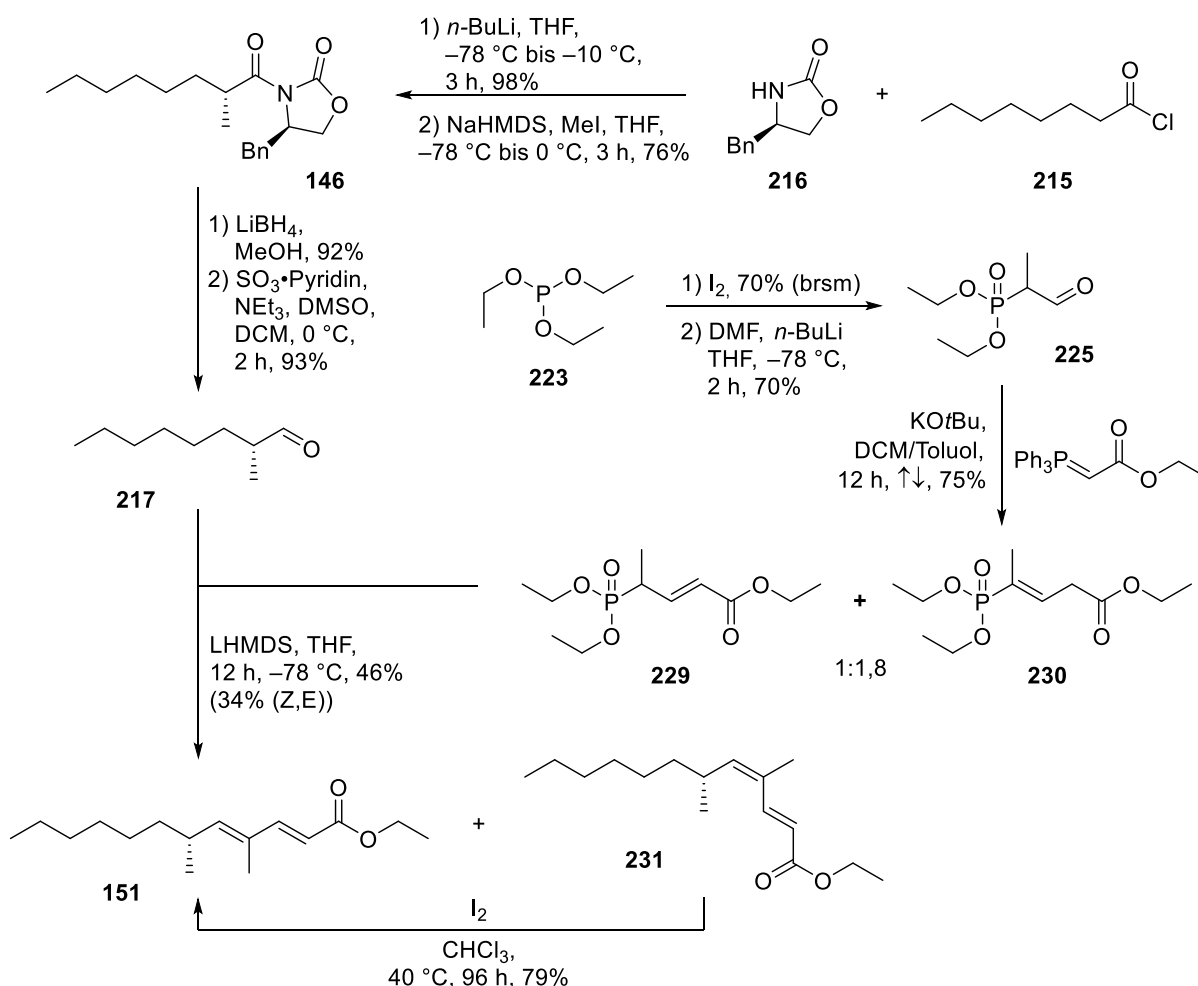
Gegenstromverteilungschromatographie häufig verwendetes quaternäres Lösungsmittelsystem.^[102] Es konnte dadurch als dunkelbrauner Feststoff in einer Gesamtausbeute von 22% ausgehend von Phloroglucin (**93**) erhalten werden.

**22**Abbildung 2: Dankastatin C (**22**).

Ein weiterer Naturstoff mit oxidierter Chroman-Teilstruktur ist Dankastatin C (**22**, Abbildung 2) aus dem Pilz *Gymnascella dankaliensis*.^[27] Die erstmalige Synthese dieses potenten Naturstoffs wäre wichtig, da dieser mit einer mittleren effektiven Dosis (ED_{50}) von 57 ng/mL gegen die murine lymphozytische Leukämie-Zelllinie P388 wirkt^[27] und für weiterführende medizinische

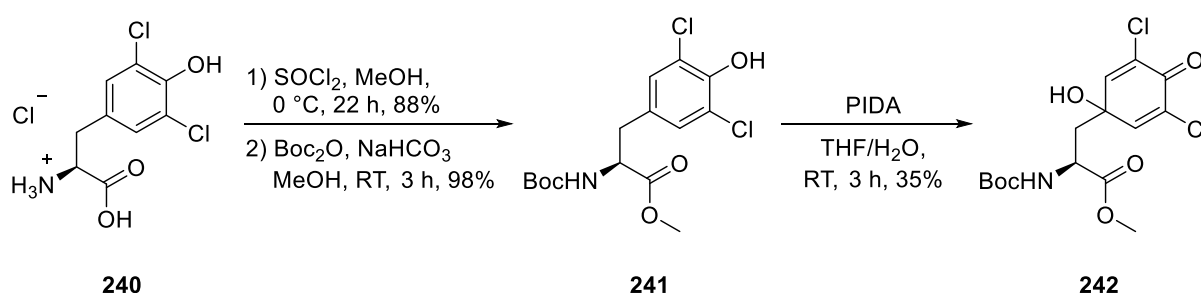
Tests in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt würde.

Die Synthese der Seitenkette verläuft nach WIPF et al. über zehn lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 10%,^[76] nach OGAMINO et al. mit acht linearen Stufen ausgehend vom Oxazolidinon **153** in einer Ausbeute von 28%^[77] und nach PIVA et al. über zwölf lineare Stufen in einer Ausbeute von 8%.^[78]

Schema 3: Zusammengefasste optimierte Synthese der Seitenkette **151**.

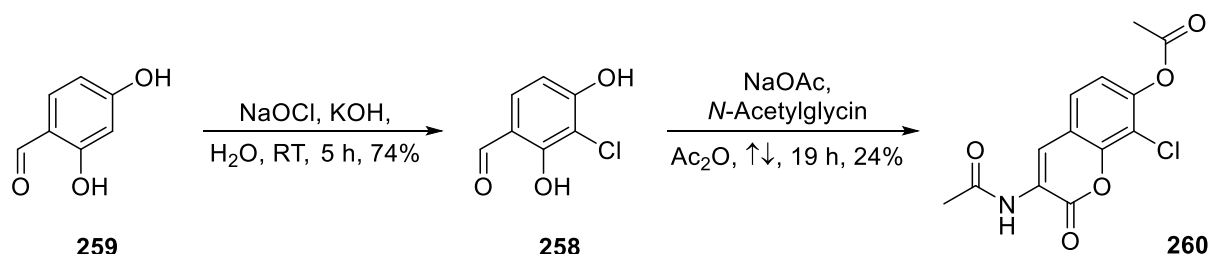
Es wurde eine verbesserte konvergente Synthese von **191** über fünf lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 47% ausgehend von *n*-Octansäurechlorid (**215**) entwickelt. Dabei ist die Synthese von Aldehyd **217** als Sequenz neu. Durch Verwendung eines komplexeren Phosphonats, welches die Methylverzweigung an der Doppelbindung direkt einführt, konnte die Syntheseroute verkürzt werden. Dadurch konnten die bisher verwendeten zweifachen WITTIG- bzw HORNER-WADSWORTH-EMMONS (HWE)-Reaktionen, gefolgt von Reduktion des Esters und Oxidation des Alkohols, umgangen werden. Durch Isomerisierung des Nebenprodukts der HWE-Reaktion konnte der (*Z,E*)-Ester **231** in den (*E,E*)-Ester **151** überführt werden (Schema 3).

Die Synthese des Bicyclus von Dankastatin C wurde über eine intramolekulare MICHAEL-Reaktion am α,β -ungesättigten Keton **242** versucht, welches aus dem chlorierten L-Tyrosin **240** über das geschützte Tyrosinderivat **241** synthetisiert wurde (Schema 4). Eine Cyclisierung des Ketons **242** oder eines strukturähnlichen Derivats wurde jedoch nicht erreicht.



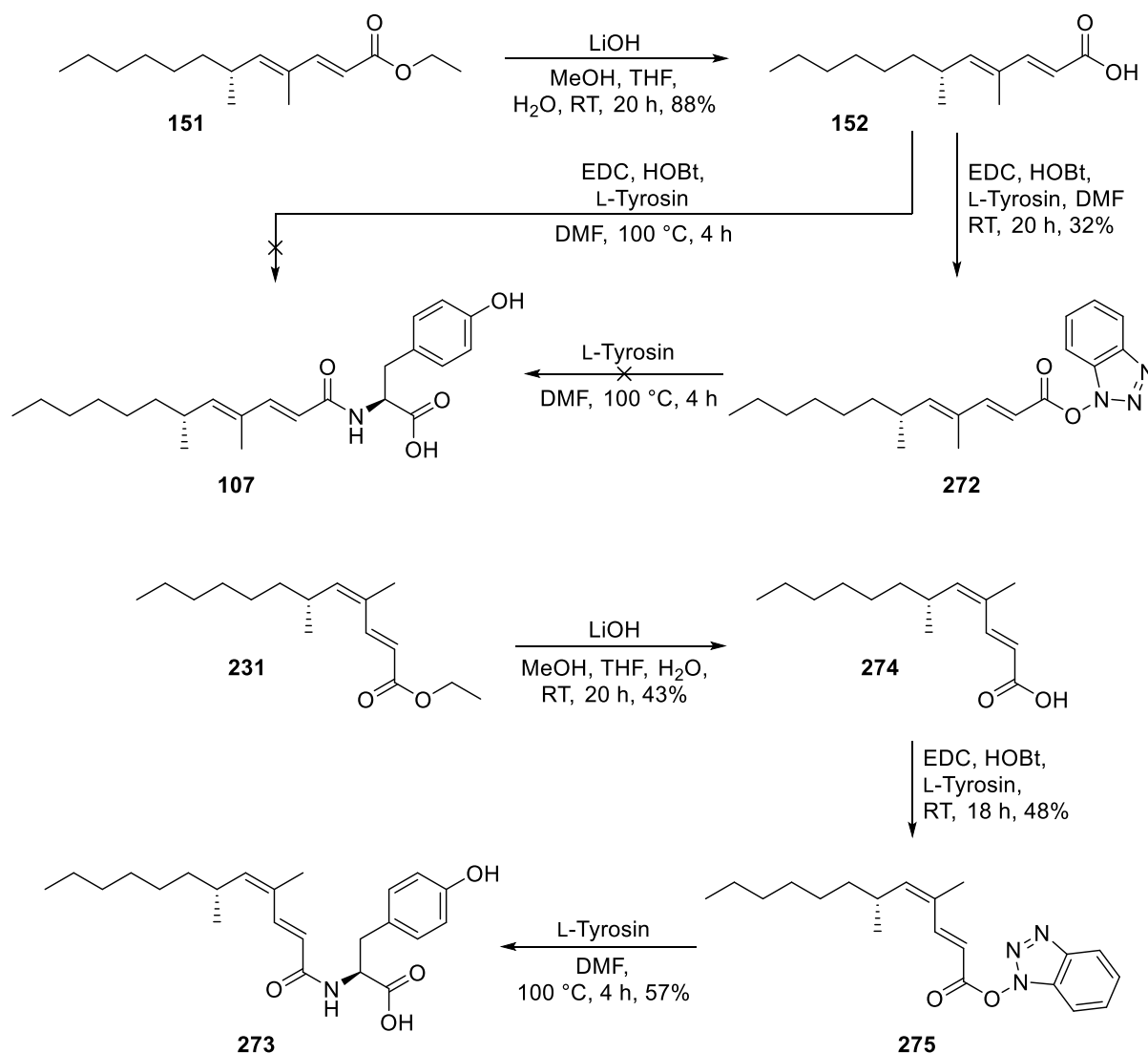
Schema 4: Schützung des chlorierten Tyrosins **240** und Umsetzung zum Keton **242**.

Ein weiterer Versuch, den Bicyclus von Dankastatin C zu erreichen, verlief über das Cumarinderivat **260**, das durch Chlorieren von Benzaldehyd **259** und anschließende Umsetzung mit *N*-Acetylglycin erhalten wurde (Schema 5).



Schema 5: Aufbau eines Cumarinderivats.

Kupplungsversuche der Seitenkette **152** mit L-Tyrosin führten zwar nicht zum Naturstoff Gymnastatin N (**107**), lieferten aber dessen Analogon **273** in (*Z,E*)-Konfiguration (Schema 6). Die Synthese verlief nach Verseifung des Esters **231** über den aktivierten HOBt-Ester **275**, der isoliert und vollständig charakterisiert werden konnte. Auch aus der Säure **152**, die nach Verseifung des Ester **151** erhalten wurde, konnte der HOBt-Ester **272** in (*E,E*)-Konfiguration erhalten werden.



Schema 6: Fehlgeschlagene Kupplungsreaktion zu Gymnastatin N (**107**) und Synthese von (*Z*)-Gymnastatin N (**273**) über den HOBT-Ester **275**.

Zusammengefasst bildet die erreichte Totalsynthese des Flavonols Morin (**2**) im 10 g-Maßstab die erste Etappe zu dessen von Tropenholz unabhängiger Bereitstellung. Die Arbeiten zum marinen Naturstoff Dankastatin C (**22**) lieferten den Bicyclus **260**, das Keton **242**, und effizient die Seitenkette **151**.

2. Einleitung und Problemstellung

2.1 Das Flavonol Morin

Fast 90% der Landvegetation der Erde befindet sich in der tropischen Zone, dem Gürtel zwischen den Wendekreisen (23.4 ° nördlicher bzw. südlicher Breite). Die Rodung des Regenwaldes schreitet weiter voran, auch wenn sie in den letzten Jahrzehnten durch die allgemeine Klimaerwärmung aus den Medien verdrängt wurde. So ist zwischen 1990 und 2010 eine Fläche von Deutschland, Frankreich, Polen, Italien und Österreich zusammen entwaldet worden. Bei der Vernichtung von derzeit jährlichen 13 Mio. Hektar Tropenwald dauert es nur drei Jahre bis eine Fläche in der Größe von Deutschland gerodet wird.^[1] Der Erhalt dieser Wälder ist aus vielen Gründen ausgesprochen wichtig. Die Reduzierung der Entwaldung und damit auch des Verlustes an natürlichem Lebensraum der Flora und Fauna würde zur signifikanten Erhöhung bzw. Erhaltung des Artenreichtums und des Boden- und Grundwasserzustands führen.^[2] Bei weiterer Rodung wird laut Prognosen erwartet, dass bis zum Jahr 2100 zwischen 399 (9%) und 1241 (27%) Säugetiere und amphibische Spezies ausgestorben sind. Das sind drei bis elfmal mehr ausgestorbene Tierarten als bisher bekannte ausgestorbene Tierarten seit dem Jahr 1500.^[3] Der Erhalt der tropischen Wälder ist von unschätzbarem Wert und liegt in der Hand der Menschheit.

Ein Laubbaum dieser tropischen Wälder ist der Färbermaulbeerbaum (*Maclura tinctoria* oder auch *Morus tinctoria*) aus der Pflanzenfamilie der Maulbeergewächse (*Moraceae*), zu welcher auch unter Anderem die Feige (*Ficus*) gehört. Er ist einer der zwölf Arten der Gattung *Maclura* und in Zentralamerika, in der Karibik, im tropischen Südamerika und in Ostindien beheimatet. Er erreicht eine durchschnittliche Höhe von 20–30 m und eine Stammdicke von 70–80 cm. Die grünen Laubblätter sind wechselständig angeordnet und haben einen stark gesägten Blattrand (Abbildung 3). Sein Kernholz ist fest und hart und besitzt eine gelbe Färbung, weswegen es ebenfalls als Gelbholz bekannt ist. Aber auch andere Synonyme wie z. B. Gelbes Brasilholz, Echter Fustik, Alter Fustik, Kubaholz, Brasilienholz und Holländisches Gelbholz werden dafür verwendet. Schon vor 1492 wurde das Kernholz dieses Baums



Abbildung 3: Botanische Zeichnung des Färbermaulbeerbaums^[1]

- [1] J. H. Reichholf, Der tropische Regenwald: Die Ökobiologie des artenreichsten Naturraums der Erde, S. Fischer Verlag, 2. Aufl., Frankfurt am Main, **2010**, 8 f.
- [2] B. Metz, O. Davidson, P. Bosch, R. Dave, L. Meyer, IPCC Climate Change 2007: Mitigation of Climate Change, Cambridge University Press, New York, **2007**, 22 ff.
- [3] B. B. N. Strassburg, A. S. L. Rodrigues, M. Gusti, A. Balmford, S. Fritz, M. Obersteiner, R. K. Turner, T. M. Brooks, *Nat. Clim. Change* **2012**, 2, 350–355.

zum Färben von Textilien benutzt.^[4] Die färbenden Inhaltsstoffe im Gelbholz sind Maklurin (**1**, auch Maclurin oder Moringersäure), ein Benzophenonfarbstoff, sowie die Flavonole Morin (**2**) und Kaempferol (**3**), dem eine Hydroxygruppe gegenüber Morin fehlt (Abbildung 4). Sie liegen im Holz teils in freier Form und teils als Calciumsalze vor.^[5] Noch heute wird Morin aus dem Extrakt des Gelbholzes isoliert und ist kommerziell nur auf diesem Wege erhältlich, sodass für diesen Prozess aktiv Tropenholz verbraucht werden muss.

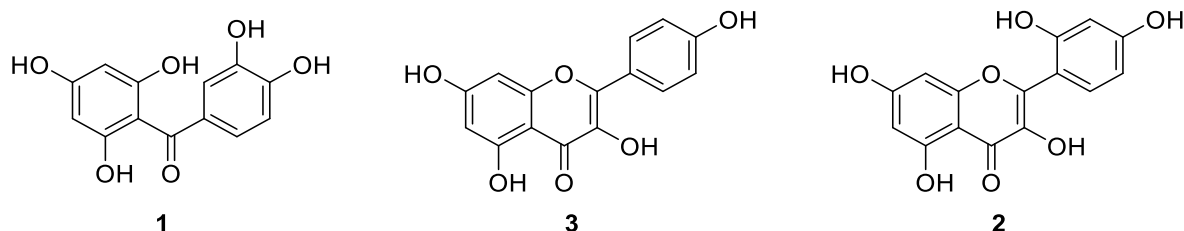


Abbildung 4: Strukturen von Maklurin (**1**), Kaempferol (**3**) und Morin (**2**).

Die Entdeckung und Isolierung des Farbstoffs aus dem Gelbholz gelang bereits im 19. Jahrhundert durch CHEVREUL. Er beschrieb einen gelben Farbstoff, welchen er Morin nannte.^[6] Dieser lässt sich nach CHEVREUL darstellen, indem man eine konzentrierte und heiß filtrierte wässrige Abkochung von Gelbholz erkalten lässt. Beim Erkalten scheidet sich Morin als gelbe oder rötlichgelbe Masse ab. Diese kann in Diethylether zu strahlig oder büschelförmig vereinigten, kurzen gelben Nadeln auskristallisieren.^[7] Ebenfalls wurden damals bereits Farbreaktionen entdeckt, die Morin mit Metallen eingehen kann, wie z. B. die Bildung zitronengelber Kristalle mit Zink, eines rotbraunen Feststoffs mit Bariumsulfat,^[8] granatroter Färbung mit Eisenchlorid oder eines olivgrünen Niederschlags mit Eisenoxid.^[9] Die Strukturaufklärung von Morin gelang bereits 1896 durch PERKIN.^[10]

Morin (**2**) gehört zu den Flavonolen, welche eine Untergruppe der Flavonoide bilden. Der Name der meist gelben Pflanzenfarbstoffe, kommt vom lateinischen *flavus* (gelb). Morin besitzt fünf Hydroxygruppen und drei Ringe. Das Grundgerüst der Flavonole, welches vom Chroman **4** abgeleitet werden kann, ist zusammen mit dem der chemisch verwandten Aurone und der offenkettigen Chalkone in Abbildung 5 mit Nummerierung der Gerüstatome dargestellt.

[4] G. Holzmann, M. Wangelin, R. Bruns, *Natürliche und Pflanzliche Baustoffe*, Springer Vieweg, 2. Aufl., **2012**, 289 f.

[5] H. Schweppe, *Handbuch der Naturfarbstoffe*, Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg, **1993**, 384 f.

[6] J. J. Berzelius, *Lehrbuch der Chemie*, Band 7, Übersetzt von F. Wöhler, Druck von Jérôme Hotop, Kassel, 3. Aufl., **1838**, 164.

[7] J. Liebig, J. C. Poggendorff, F. Wöhler, *Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie*, Friedrich Vieweg und Sohn Verlag, Band 3, Braunschweig, **1848**, 430 f.

[8] H. Hlasiwetz, L. von Pfaunder, *Über das Morin, Maclurin und Quercitrin*, K. k. Hof- und Staatsdruckerei **1864**, 11 f.

[9] J. Liebig, H. Kopp, *Jahresbericht über die Fortschritte der reinen, pharmaceutischen und technischen Chemie, Physik, Mineralogie und Geologie*, J. Ricker'sche Buchhandlung **1851**, 529.

[10] H. Bablich, A. G. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1896**, 792–799.

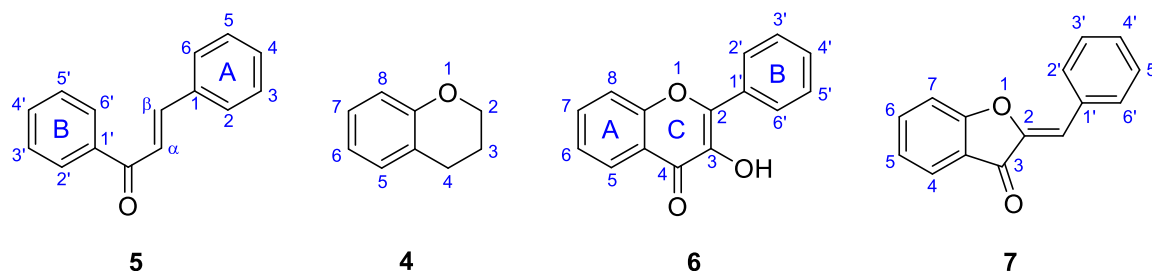


Abbildung 5: Grundgerüste und Nummerierung der Chalkone (5), Chromane (4), Flavonole (6) und Aurone (7).

Zur Naturstoffgruppe der Flavonoide zählen noch weitere Untergruppen, die unterschiedliche Oxidationsstufen, Hydroxylierungen oder Regiochemie aufweisen (Abbildung 6).

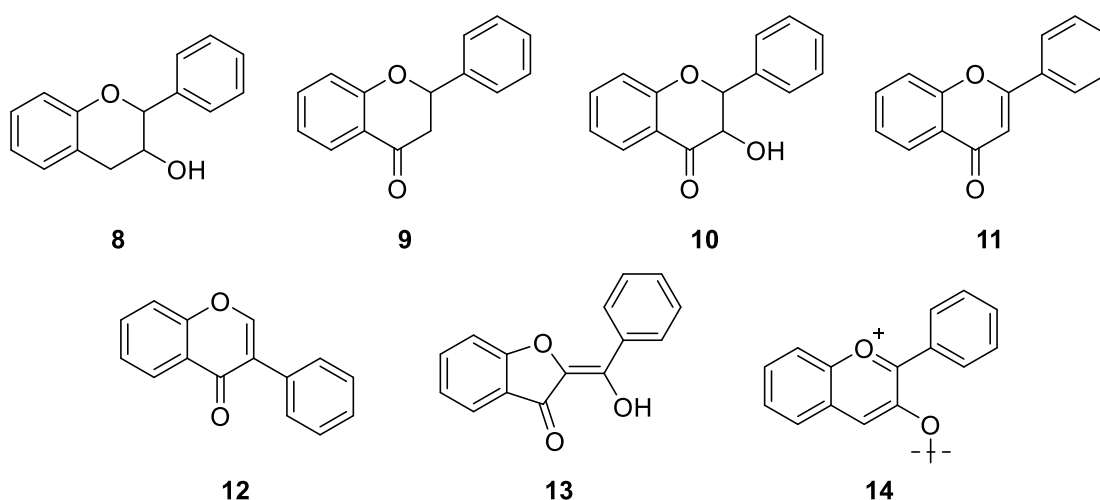


Abbildung 6: Grundstrukturen der Flavanole (8), Flavanone (9), Flavanonole (10), Flavone (11), Isoflavone (12), Auronole (13) und Anthocyanidine (14, als Aglycon).

Kontinuierlich werden neue positive physiologische Eigenschaften an Flavonoiden entdeckt, sodass deren Stellenwert zunehmend sichtbar wird. Es konnten unter Anderem bereits antibakterielle,^[11] antimykotische,^[12] antiprotozoale,^[13] antiplasmodiale,^[14] anti-HIV,^[15] antitumorale,^[16] antioxidative^[17] und entzündungshemmende^[18] Eigenschaften festgestellt werden. Die Strukturen einiger wichtiger Flavonoide, die bereits von pharmazeutischer Bedeutung sind, sind in Abbildung 7 dargestellt.

[11] T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, 38, 99–107.

[12] T. L. Meragelman, K. D. Tucker, T. G. McCloud, J. H. Cardellina, R. H. Shoemaker, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1790–1792.

[13] R. Borges-Argáez, L. Balnury, A. Flowers, A. Giménez-Turba, G. Ruiz, P. G. Waterman, L. M. Peña-Rodríguez, *Phytomedicine* **2007**, 14, 530–533.

[14] G. Auffret, M. Labaied, F. Frappier, P. Rasoanaivo, P. Grellier, G. Lewin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 959–963.

[15] K. M. Meragelman, T. C. McKee, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 546–548.

[16] D. S. Jang, E. J. Park, Y.-H. Kang, M. E. Hawthorne, J. S. Vigo, J. G. Graham, F. Cabieses, H. H. S. Fong, R. G. Mehta, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1166–1170.

[17] S. V. Jovanovic, S. Steenken, M. Tasic, B. Marjanovic, M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4846–4851.

[18] J.-J. Shie, C.-A. Chen, C.-C. Lin, A. F. Ku, T.-J. R. Cheng, J.-M. Fang, C.-H. Wong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4451–4462.

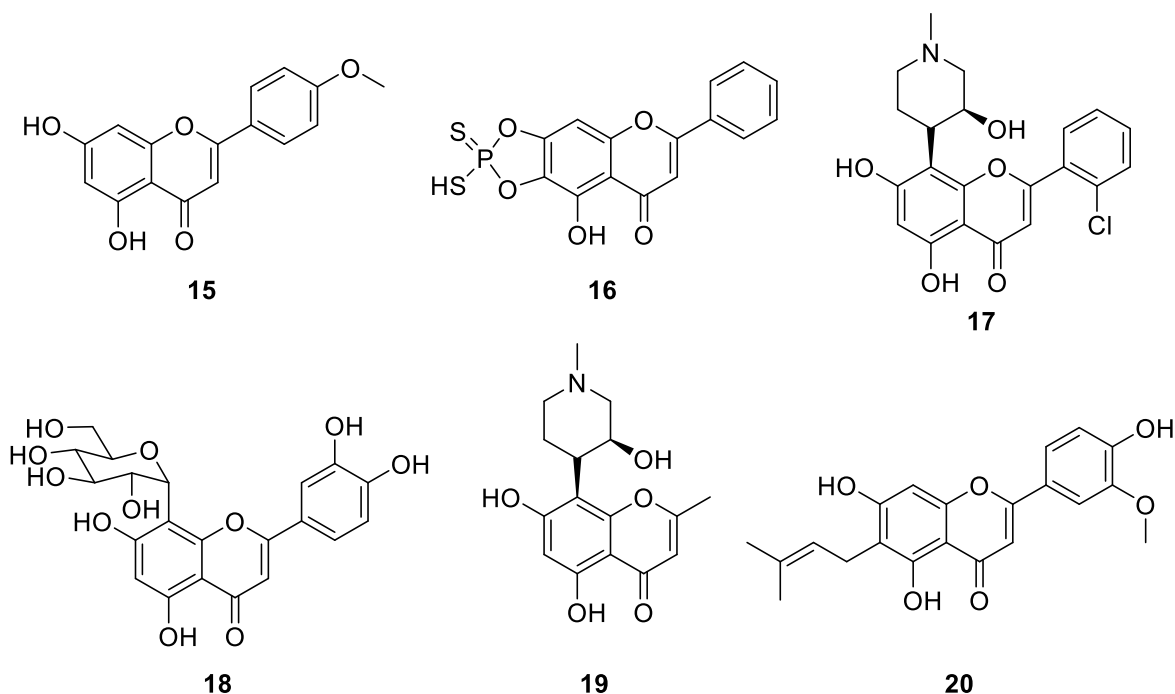


Abbildung 7: Strukturen von Acacetin (**15**), CM 108 (**16**), Flavopiridol (**17**), Orientin (**18**), Rohitukin (**19**) und Cannflavin B (**20**).

Auch Morin scheint für pharmazeutische Anwendung ideal zu sein. Es besitzt starke antioxidative und antiradikalische Eigenschaften und wirkt zusätzlich entzündungshemmend, dabei ist es für Ratten mit bis zu 300 mg/kg täglich nicht toxisch.^[19] Aufgrund seines niedrigen pK_a -Werts von 3.5 (3-OH-Gruppe) liegt Morin unter physiologischen Bedingungen deprotoniert vor und bindet, anders als andere Flavonoide, kaum an negativ geladene DNA oder RNA-Fragmente.^[20] Vielleicht können die positiven pharmakologischen Eigenschaften von Morin künftig genutzt werden.

Die Anwendungsgebiete von Morin haben sich mit den Jahren geändert. Während die Nutzung der färbenden Eigenschaften durch synthetische Farben in den Hintergrund getreten ist, liegt die Anwendung heutzutage vor allem in der Galvanik als katalytisch wirksamer Elektrolyt-Zusatz. Ursprünglich 1957 patentiert,^[21] kommt Morin auch in neueren Patenten immer wieder vor.^[22] Bei der Metall-Beschichtung ist die Bildung von Schlamm aus ausgefallenen Metall-Ionen unerwünscht, da die Ablagerungen zu Verunreinigungen an der Oberfläche führen. Morin wird in Galvanikbädern für Metallbeschichtungen als Antioxidationsmittel in der Reaktionslösung eingesetzt, um z. B. die Oxidation von Sn(II) zu

[19] A. Caselli, P. Cirri, A. Santi, P. Paoli, *Curr. Med. Chem.* **2016**, 8, 774–791.

[20] C. D. Kanakis, S. Nafisi, M. Rajabi, A. Shadaloi, P. A. Tarantilis, M. G. Polissiou, J. Bariyanga, H. A. Tajmir-Riahi, *Spectroscopy* **2009**, 23, 29–43.

[21] M. Schlötter, W. Frick, A. Geldbach, J. Korpiun, F. Sedlacek, *Saures Bad zur galvanischen Abscheidung glatter Zinnschichten*, DE1009880B, Jun. 6, **1957**.

[22] a) K.-J. Matejat, F. Kohnle, *Verfahren zum Abscheiden von ätzfesten und poredichten Zinnschichten oder Legierungsschichten von Zinn mit weiteren Metallen*, EP0810303 A1, Dez. 3, **1997**. b) K. J. Whitlaw, M. P. Toben, A. Egli, J. N. Crosby, C. S. Robinson, *Tin Plating Method*, US7695605 B2, Apr. 13, **2010**; c) A. Foyet, M. Clauss, W. Zhang-Beglinger, J. Woertink, Y. Qin, J. Prange, P. O. Lopez Montesinos, *Electroplating baths of silver and tin alloys*, US2014/0353162 A1, Dez. 4, **2014**.

Sn(IV) zu verzögern.^[23] Weiterhin komplexiert Morin als exzellenter anionischer Ligand Übergangsmetall- (z. B. 2:1-Komplex mit Zn^{2+})^[24] und Lanthanoid-Kationen (z. B. 3:1-Komplex mit La^{3+}) unter Deprotonierung der 2'-OH- bzw. 3-OH-Gruppe und findet Anwendung in der fluorimetrischen Analytik diverser Metallionen.^[25] Eine typische Nachweisreaktion ist der Aluminiumnachweis unter Bildung des grün fluoreszierenden 3:1-Komplexes **21** mit Al^{3+} (Abbildung 8).^[26]

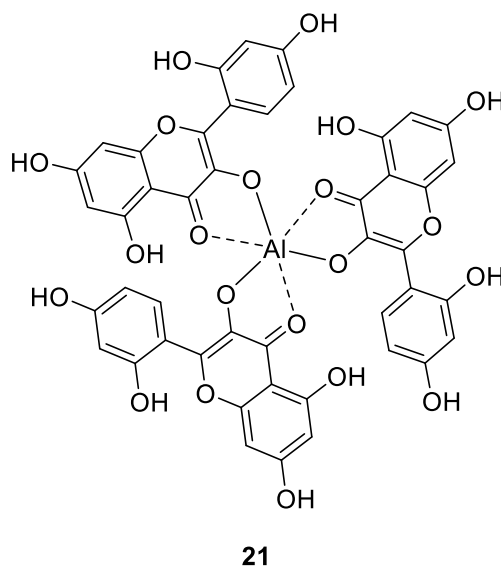


Abbildung 8: Grün fluoreszierender Morin-Aluminium-Komplex **21**.

2.2 Der marine Naturstoff Dankastatin C

Ein weiterer chromanbasierter Naturstoff ist Dankastatin C (**22**). Dieser wurde aus dem Pilz *Gymnascella dankaliensis* isoliert. Ein aus dem Meeresschwamm *Halichondria japonica* gewonnener Pilz, der 2013 von AMAGATA et al. in der Osaka Bay in Japan gesammelt wurde (Abbildung 9).^[27]

Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Medikamente dienen häufig die teils hochpotenten marinen Naturstoffe mit ihren einzigartigen Strukturelementen. Dass die isolierten marinen Naturstoffe eine große Breite an biologischen Eigenschaften besitzen, verdeutlicht deren natürliche Funktion als Defensivstoffe, wobei über 50% zytotoxische und antiproliferative Bioaktivitäten aufweisen. Mehr als 1000 neue marine

[23] F. C. Walsh, C. T. J. Low, *Surf. Coat. Technol.* **2016**, 288, 79–94.

[24] Z. Qi, W. Liufang, L. Xiang, L. Shuben, H. Fengying, *Transition Met. Chem.* **1996**, 21, 23–27.

[25] A. A. Jamali, A. Tavakoli, J. E. N. Dolatabadi, *Eur. Food. Res. Technol.* **2012**, 235, 367–373.

[26] E. Eegriwe, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1929**, 76, 438–443.

[27] T. Amagata, M. Tanaka, T. Yamada, Y.-P. Chen, K. Minoura, A. Numata, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5960–5962.

Naturstoffe wurden im letzten Jahrzehnt jährlich isoliert und die Anzahl neuer Verbindungen scheint unerschöpflich zu sein.^[28]

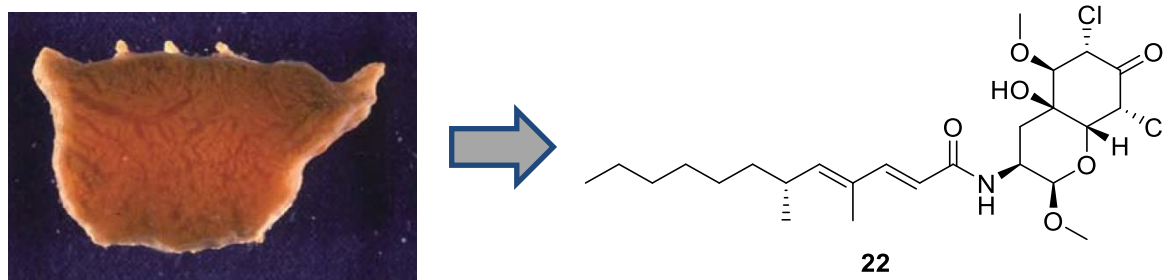


Abbildung 9: Querschnitt vom Meeresschwamm *Halichondria japonica*,^[29] aus dem der Pilz *Gymnascella dankaliensis* gewonnen wurde, welcher nach kultivieren Dankastatin C (**22**) lieferte.

Dadurch dass in Korallenriffen, mit ihren teils riesigen Ökosystemen und hohem Artenreichtum, durch die enge Besiedlung ihre Bewohner in enger Beziehung zueinander stehen, scheint die Quelle an neu entdeckten Naturstoffen unerschöpflich zu sein. Viele sessile Meeresmakro- (z. B. Schwämme, Korallen) und Mikroorganismen (z. B. Pilze, Bakterien) leben unter hohem Konkurrenzdruck miteinander und gehen teils symbiotische Beziehungen untereinander ein. So ermöglichen beispielsweise einzellige Algensymbionten von Korallen das Überleben ihrer Wirte in nährstoffarmen, tropischen Gewässern mittels Photosynthese. Da für die zahlreichen sessilen Riffbewohner keine Fluchtmöglichkeit besteht, behelfen sie sich durch chemische Verteidigung gegen Fressfeinde.^[30] Diese Abwehrstoffe werden häufig nicht vom Organismus selbst, sondern ebenfalls von in Symbiose lebenden Mikroorganismen gebildet. In Schwämmen können diese bis zu 35% der Biomasse einnehmen.^[31]

Ein großes Problem sind die geringen Mengen, die von solch isolierten Naturstoffen zur Verfügung stehen. Als Beispiel sei Ecteinascidin 743 (**23**) erwähnt (Abbildung 8). Es wurde in einer Ausbeute von $1 \cdot 10^{-4}\%$ bis $1 \cdot 10^{-5}\%$ aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert und besitzt potente antitumor-Aktivität gegen die murine L1210 lymphozytische Leukämie-Zelllinie ($IC_{50} = 0.5 \text{ ng/mL}$).^[32] Um größere Mengen für pharmakologische Untersuchungen zur Verfügung stellen zu können, ist die Totalsynthese meist die einzige Möglichkeit. Von Ecteinascidin 743 entwickelte E. J. COREY die erste Totalsynthese.^[33] Doch auch Semisynthesen können einen Zugang solcher Naturstoffe ermöglichen. Zur Behandlung von Weichteilsarkomen und Leiomyosarkomen wird Ecteinascidin 743 als Medikament (Markenname: Yondelis®) semisynthetisch in einer 23-stufigen Synthesesequenz hergestellt.

[28] K.-H. Altmann, *Chimia* **2017**, 71, 646–652.

[29] Y. Saito, *Zool. Sci.* **2013**, 30, 651–657.

[30] G. Kreysa, S. Grabley, *Vorbild Natur*, DECHEMA e.V., Frankfurt, **2007**, S. 45–46.

[31] U. Hentschel, J. Piel, S. M. Degnan, M. W. Taylor, *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, 10, 641–654.

[32] K. L. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4512–4515.

[33] E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 9202–9203.

Dabei wird von Cyanosafraclin B (**24**) ausgegangen, ein durch Fermentation vom Bakterium *Pseudomonas fluorescens* gut zugänglichen Naturstoff (Abbildung 10).^[34]

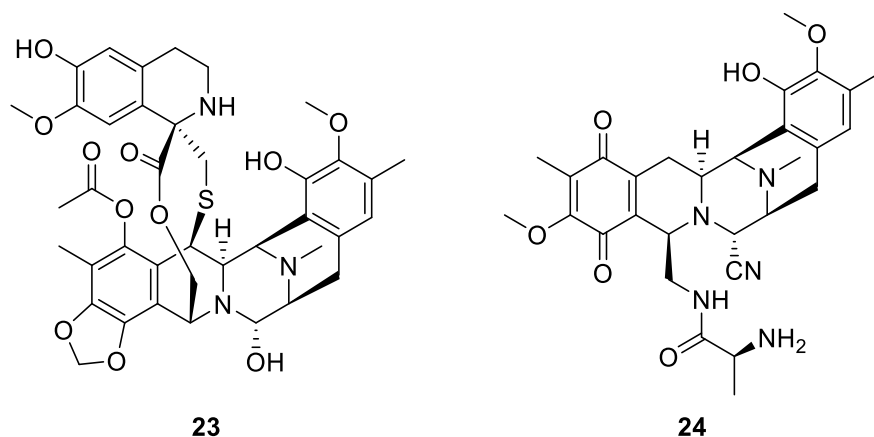


Abbildung 10: Struktur von Ecteinascidin 743 (**23**, Yondelis[®]) aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* und Cyanosafraclin B (**24**).

Beim Dankastatin C ist die Erforschung dieser interessanten Verbindung ebenfalls durch die geringe Verfügbarkeit problematisch. Es konnten nach dem Kultivieren des Pilzes in 100 L Nährmedium 3.2 mg isoliert werden.^[27]

Bisher wurden drei weitere Dankastatine isoliert,^[35,36] dessen Strukturen in Abbildung 11 zu sehen sind. Auch diese Naturstoffe wurden aus dem Pilz *Gymnascella dankaliensis* isoliert und besitzen als Gemeinsamkeit eine identische Seitenkette und einen hochsubstituierten Chroman-Bicyclus.

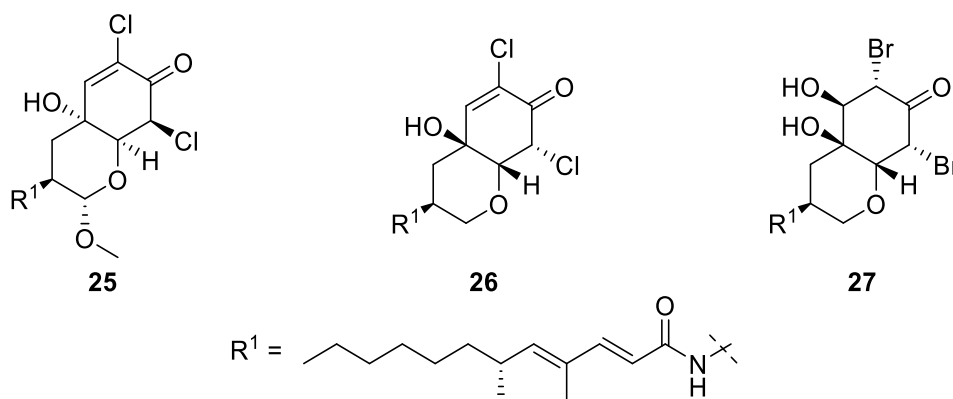


Abbildung 11: Strukturen von Dankastatin A (**25**), Dankastatin B (**26**), und Dankastatin D (**27**).

Bei Testversuchen an der murinen P388 lymphozytischen Leukämie-Zelllinie zeigte sich Dankastatin C gegenüber den anderen Dankastatinen mit einer mittleren effektiven Dosis (ED₅₀) von 57 ng/mL als potentester Naturstoff. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem

[34] C. Cuevas, A. Francesch, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 322–337.

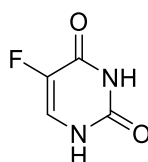
[35] T. Amagata, M. Tanaka, T. Yamada, K. Minoura, A. Numata, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 340–345;

[36] H. Wang, H. Dai, C. Heering, C. Janiak, W. Lin, R. S. Orfali, W. E. G. Müller, Z. Liu, P. Proksch, *RSC Adv.* **2016**, 6, 81685–81693.

Zytostatikum 5-Fluorouracil (**28**, Abbildung 12), welches für die medizinische Behandlungen von kolorektalen Karzinomen und Mammakarzinomen verwendet wird (Tabelle 1).^[27]

Tabelle 1: ED₅₀-Werte der Dankastatine verglichen mit 5-Fluorouracil (**28**) an der P388 Zelllinie

	Dankastatin A (25)	Dankastatin B (26)	Dankastatin C (22)	5-Fluorouracil (28)
ED ₅₀ (P388 Zelllinie)	0.15 µg/mL	0.16 µg/mL	57 ng/mL	78 ng/mL



28

Abbildung 12: Struktur von 5-Fluorouracil (**28**).

Weitere Untersuchungen der pharmakologischen Eigenschaften können nur erfolgen, wenn eine größere Menge des Naturstoffs verfügbar gemacht werden kann. Daher ist die Totalsynthese von Dankastatin C (**22**) ein wichtiger Schritt, um den Zugang dieses interessanten Naturstoffs oder auch dessen Derivate zu erhalten.

3. Stand der Forschung

3.1 Morin

Noch heute wird Morin (**2**) im technischen Maßstab in wechselnder Reinheit vor allem aus dem Kernholz des Färbermaulbeerbaums *Maclura tinctoria* isoliert. Es muss also für die Isolation Zugang zu Tropenholz bestehen. Ein weiteres Problem der Naturstoffextraktion ist die Anwesenheit vieler ähnlicher Verbindungen, die je nach Anwendungsgebiet stören könnten. Kommerziell erhältliches Morin wird oft mit einer Reinheit von etwa 85% angeboten (Merck®: 2 g Morin-Hydrat für 24 €).^[37] Höhere Reinheiten sind nur als Referenzsubstanzen in geringen Mengen zu hohen Preisen zu erhalten. Dies wird durch aufwendige Aufreinigung von natürlich extrahiertem Morin mittels präparativer HPLC erreicht (Phytolab®: 20 mg Morin für 100 € bzw. 1 g für 3750 €).^[38]

3.1.1 Biosynthese der Flavonoide

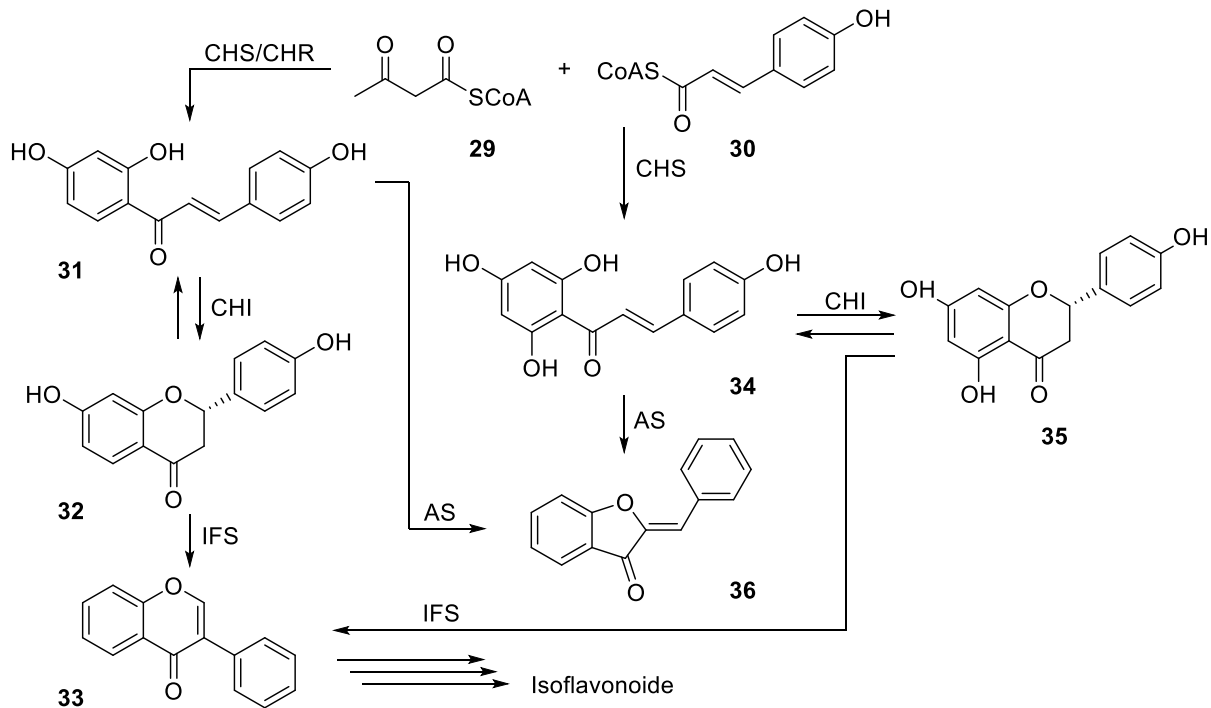
Flavonoide sind omnipräsent in Pflanzen und spielen als Sekundärmetabolite bei vielen biologischen Funktionen eine Rolle. Flavonoide sind oft in den epidermalen Zellschichten von Blättern und im Gewebe präsent, welches empfindlich auf UV-Licht reagiert, wie zum Beispiel in Pollen oder Apikalmeristemen, dem aus undifferenzierten Zellen bestehenden Bildungsgewebe an Spross- und Wurzelspitzen.^[39]

Die Biosynthese der Flavonoide ist größtenteils bekannt, und ihre unterschiedlichen Gruppen lassen sich von denselben Grundstoffen ableiten. 3-Malonyl-CoA (**29**) und 4-Coumaroyl-CoA (**30**) können durch eine Chalkonsynthase (CHS) und -reduktase (CHR) zum Chalkon **31** gekuppelt werden. Eine Chalkonisomerase (CHI) kann anschließend Liquiritigenin (**32**) bilden, welches zu Isoflavanon **33** durch Isoflavonsynthasen (IFS) reagiert. Diese werden weiter zu biologisch aktiven Isoflavonoiden metabolisiert, welche beispielsweise die Knöllchenbildung an Pflanzenwurzeln verhindern können. Auch Tetrahydroxychalkon **34** kann aus 3-Malonyl-CoA (**29**) und 4-Coumaroyl-CoA (**30**) über eine Chalkonsynthase gebildet werden. Nach Reaktion mit einer Chalkonisomerase entsteht Naringenin (**35**). Ebenfalls können Aurone **36** durch Aureosidinsynthasen aus den Chalkonen **31** und **34** gebildet werden, welche meist für Pigmentierungen verantwortlich sind (Schema 7).

[37] Merck Onlineshop https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/m4008?lang=de®ion=DE&gclid=CjwKCAiA4Y7yBRB8EiwADV1haVmy9I8Fw5xDJ2evbOjX8tmMuuduX7bZvSYqk5iJJxZD7sfNZv_WzhoC-FoQAvD_BwE; abgerufen am 12.02.2020.

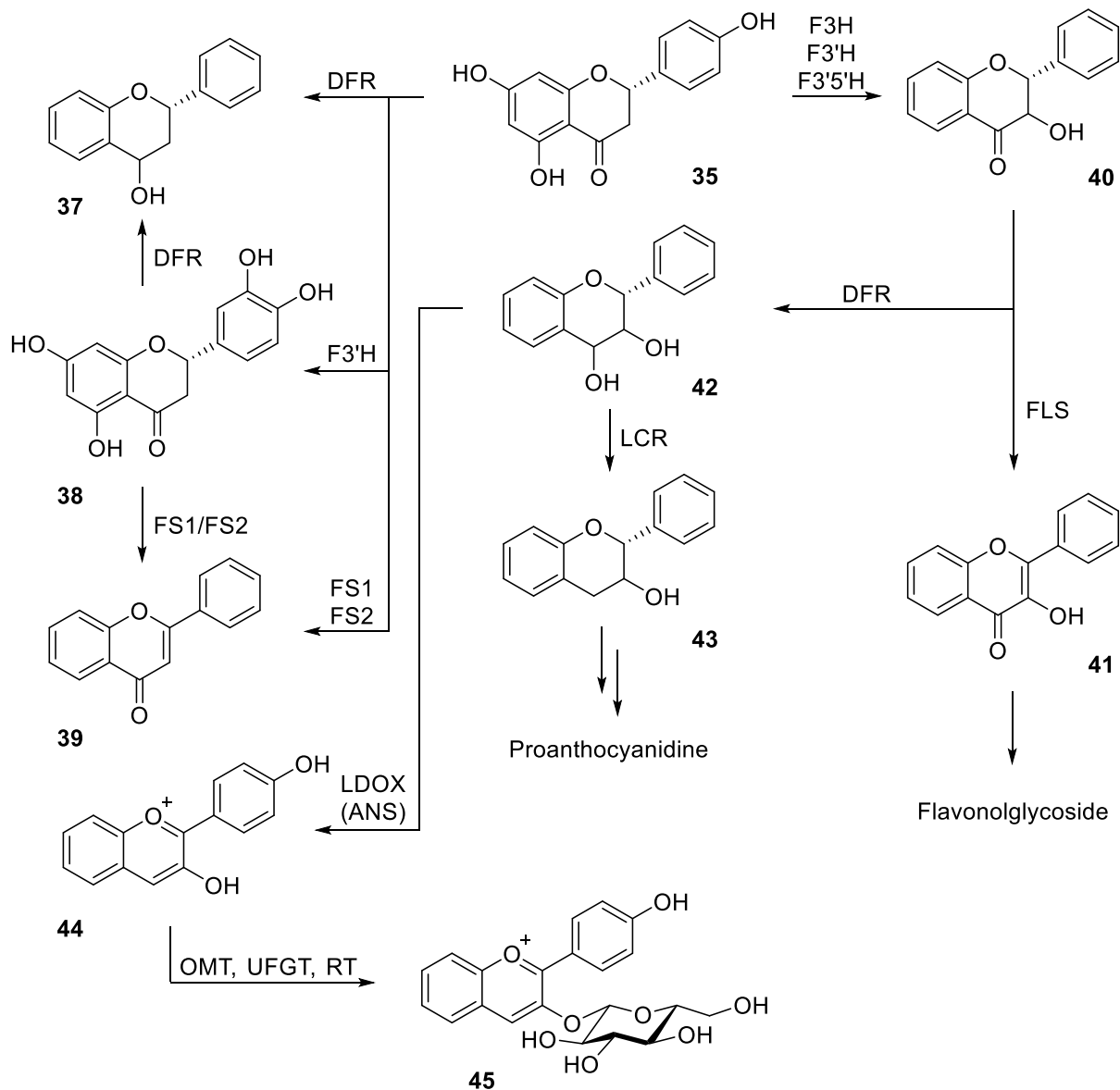
[38] Phytolab Onlineshop <https://phyproof.phytolab.de/de/shop/#!/details/82601>; abgerufen am 12.02.2020.

[39] B. Winkel-Shirley, *Curr. Opin. Plant. Biol.* **2002**, 5, 218–223.



Schema 7: Biosynthese zum Flavanon Naringenin (**35**).

Naringenin (**35**) kann im Folgenden durch Dihydroflavonol-4-Reduktase (DFR) zu Flavan-4-ol **37** reduziert werden, durch Flavonoid-3'-Hydroxylase (F3'H) zu Eriodictyol (**38**) hydroxyliert oder durch Flavonsynthasen (FS1/FS2) zu Flavon **39** synthetisiert werden. Weiterhin kann Naringenin durch Flavanon-3-hydroxylase (F3H), Flavonoid-3'-hydroxylase (F3'H) und Flavonoid-3',5'-hydroxylase (F3'5'H) in Dihydroflavonol **40** umgewandelt werden. Entweder kann daraus durch eine Flavonolsynthese (FLS) Flavonol **41** gebildet werden, woraus Flavonolglycoside entstehen können, die für Pigmentierungen (UV-Schutz, Färbung zur Fruchtbarkeitssignalisierung oder Abwehrsignalisierungen) zuständig sein können. Oder es kann durch Dihydroflavonol-4-reduktase (DFR) zu Leucoanthocyanidine **42** reduziert werden, welches durch eine Leucoanthocyanidinreductase (LCR) über Flavanol **43** zu Proanthocyanidinen reagieren kann. Proanthocyanidine werden von Pflanzen zur Pigmentierung zu Verteidigungszwecken bzw. Tarnung eingesetzt. Leucoanthocyanidine können ebenfalls durch Leucoanthocyanidindioxygenase (LDOX) und Anthocyanidinsynthese (ANS) zu Anthocyanidin **44** und weiter durch o-Methyltransferase (OMT), Flavonoidglucosyltransferase (UGT) und Rhamnosyltransferase (RT) zu Anthocyanine **45** metabolisiert werden, welche der Pigmentierung in Blüten zur Anlockung von Bestäubern dienen (Schema 8).^[39]



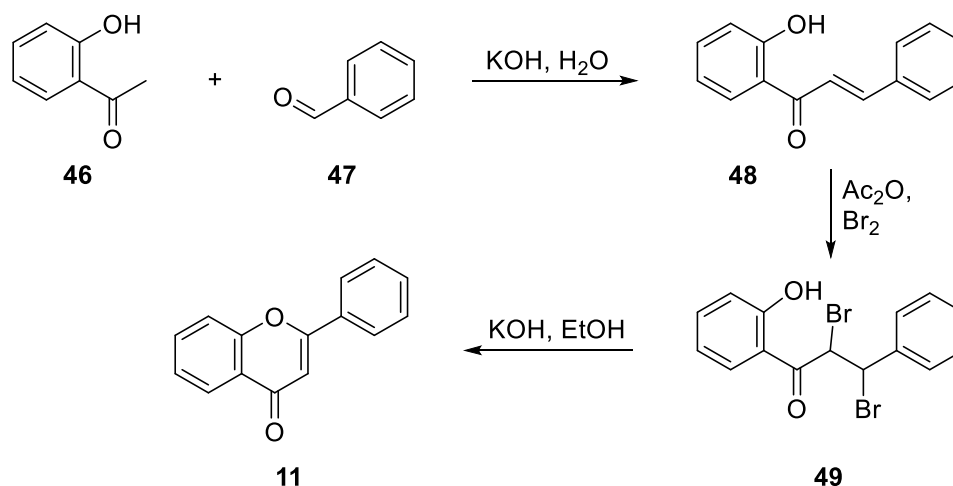
Schema 8: Weitere Biosynthese in Pflanzen ausgehend von Naringenin (35).

3.1.2 Bekannte Synthesen der Flavonoide und Chalkone

Flavonoide werden seit Jahrhunderten vom Menschen verwendet. Dadurch wurden immer wieder neue Synthesestrategien zu dieser wichtigen Naturstoffgruppe entwickelt.

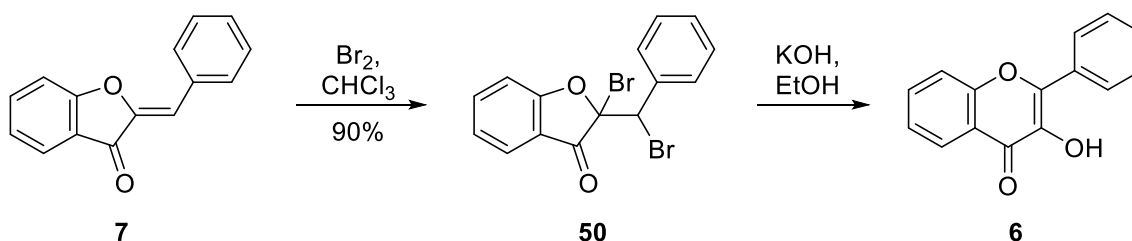
Die erste bekannte Synthese von Flavonen gelang KOSTANECKI et al. im Jahr 1898. Kondensation von Acetophenon **46** mit Benzaldehyd (**47**) lieferte Chalkon **48**. Nach 1,2-Addition von Brom zum Dibromid **49** wurde Flavon **11** in ethanolischer KOH-Lösung

durch Eliminierung erhalten (Schema 9). Die Ausbeuten der Reaktionsprodukte wurden nicht angegeben.^[40]



Schema 9: Erste bekannte Synthese zu Flavonen nach KOSTANECKI et al.

Das erste Flavonol wurde im Jahr 1908 von AUWERS et al. synthetisiert. Bromierung des Auron **7** zum Dibromid **50** in 90% Ausbeute lieferte nach Reaktion in ethanolischer KOH-Lösung Flavonol **6** ohne Angabe der Ausbeute (Schema 10).^[41]



Schema 10: Reaktion von Auron **7** zu Flavonol **6** nach AUWERS et al.

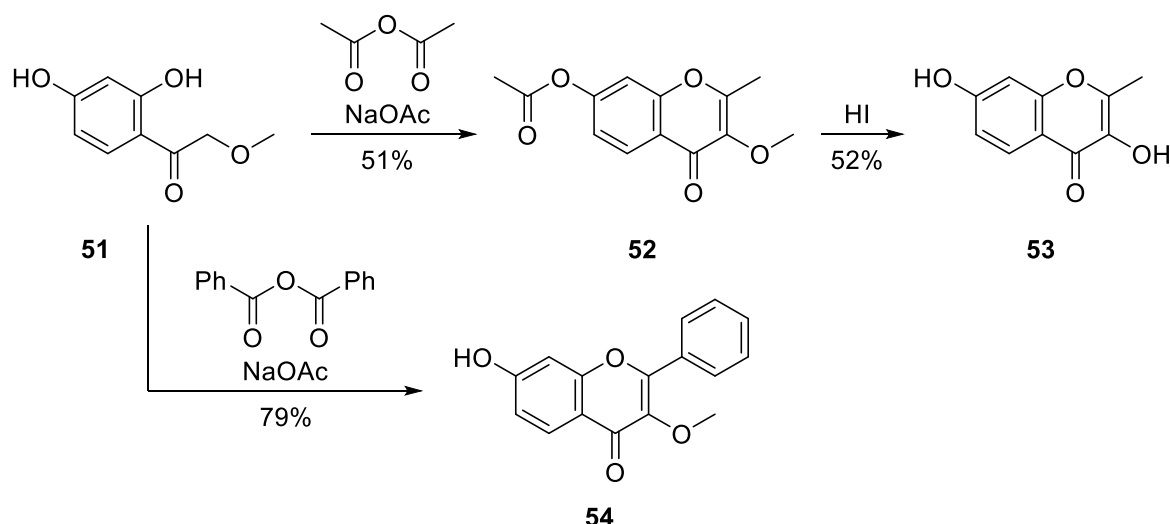
Im Jahr 1924 entdeckten ALLAN et al. eine der ersten Synthesen zu Flavonen, welche später auch als ALLAN-ROBINSON-Reaktion bekannt wurde. Bei Untersuchungen zur Chromonsynthese von KOSTANECKI et al. konnte erstmals die Kondensation von 2-Methoxyacetophenon **51** zu Chromon **52** beobachtet werden, welche mit Iodwasserstoff zu Chromon **53** demethyliert und hydrolysiert werden kann. Im Folgenden wurde durch die Verwendung von Benzoesäureanhydrid anstelle von Essigsäureanhydrid nach saurer Behandlung Flavon **54** erhalten (Schema 11).^[42,43]

[40] S. v. Kostanecki, T. Emilevicz, *Chem. Ber.* **1898**, 31, 696–705.

[41] K. v. Auwers, K. Müller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 4233–4241.

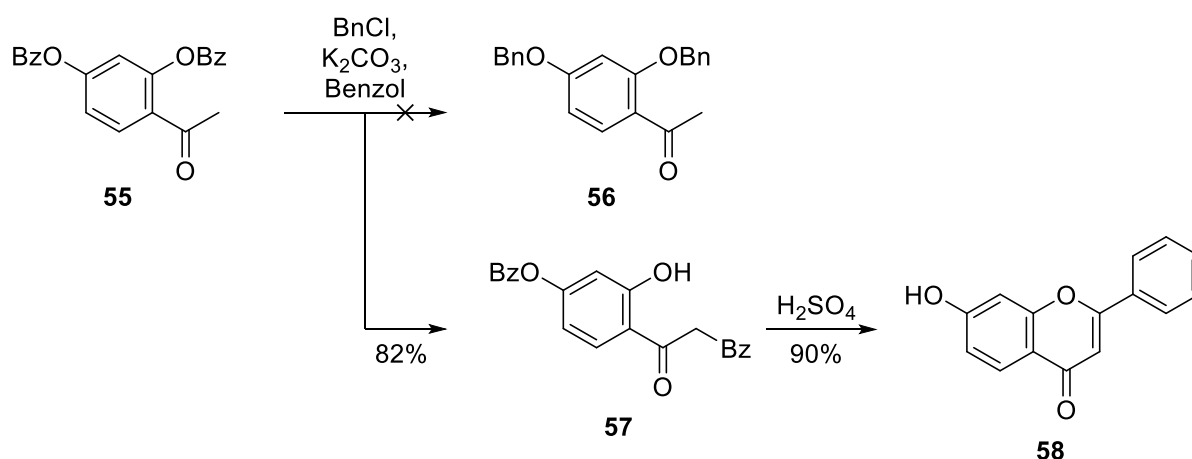
[42] S. v. Kostanecki, A. Rózycki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 102–109.

[43] J. Allan, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 2192.



Schema 11: Beobachtete Reaktionen von ALLAN et al.

Eine erstaunliche Entdeckung machte BAKER im Jahr 1933. Beim Versuch, die Benzoylgruppen am Acetophenon **55** zum Dibenzylether **56** zu reduzieren, fand eine [1,5]-sigmatrope Umlagerung statt. Nach Deprotonierung in α -Position konnte ein intramolekularer Angriff des gebildeten Enolats am Carbonyl-Kohlenstoff der Benzoyl-Schutzgruppe erfolgen. Daraufhin konnte Acetophenon **57** zum Flavon **58** mit Schwefelsäure cyclisiert werden (Schema 12). Untersuchungen zeigten, dass Benzylchlorid beim ersten Reaktionsschritt nicht nötig war, sondern dass die Verwendung einer Base bereits ausreichte, um eine intramolekulare Umlagerung zu initiieren.^[44]



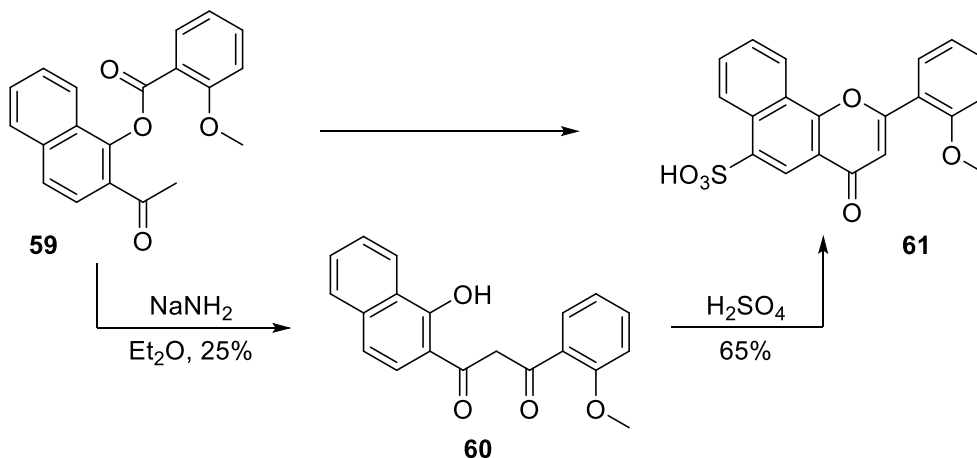
Schema 12: Beobachtung der intramolekularen Umlagerung durch BAKER.

Ein Jahr später wurden von VENKATARAMAN et al. ähnliche Beobachtungen gemacht. Schlussfolgerungen aus eigenen Arbeiten die Spuren von Flavonen aus Bz₂O und *o*-Hydroxyacetophenon hervorbrachten,^[45] führten zur Erkenntnis, dass eine Umlagerung, stattgefunden haben musste, wie ebenfalls bereits von BAKER beschrieben wurde. Daraufhin wurde beobachtet, dass aus dem Naphthalinderivat **59** über eine Umlagerung zum

[44] W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381–1389.

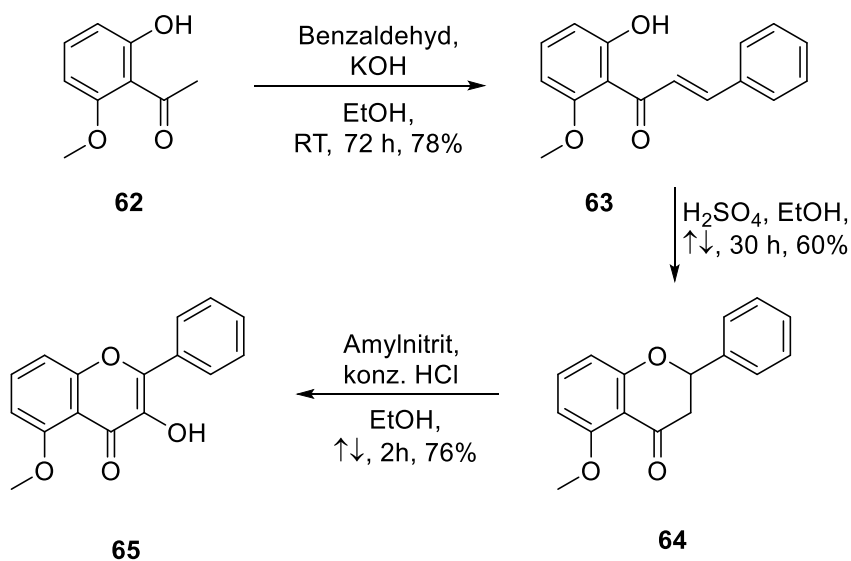
[45] T. C. Chadha, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1073–1076.

Naphthol **60** das Flavon **61** erhalten werden konnte (Schema 13), was die Vermutung aus den ersten Arbeiten bestätigte.^[46] Fortan war diese Umlagerungsreaktion als BAKER-VENKATARAMAN-Reaktion bzw. -Umlagerung bekannt, da sie von beiden unabhängig voneinander zur gleichen Zeit entdeckt wurde.



Schema 13: Beobachtete Umlagerung von VENKATARAMAN et al.

Einige Jahre später wurde von SESHADRI et al. in einer CLAISEN-SCHMIDT-Kondensation Acetophenon **62** mit Benzaldehyd (**47**) zum Chalkon **63** kondensiert. Es wurde angemerkt, dass Hydroxygruppen methyliert sein müssen, da eine Kondensation mit Vanillin nicht ablief. Flavanon **64** wurde im Folgenden durch Kochen in alkoholischer Schwefelsäure erhalten, welches weiter zum Flavonol **65** in Amylnitrit und konzentrierter Salzsäure reagierte (Schema 14).^[47]

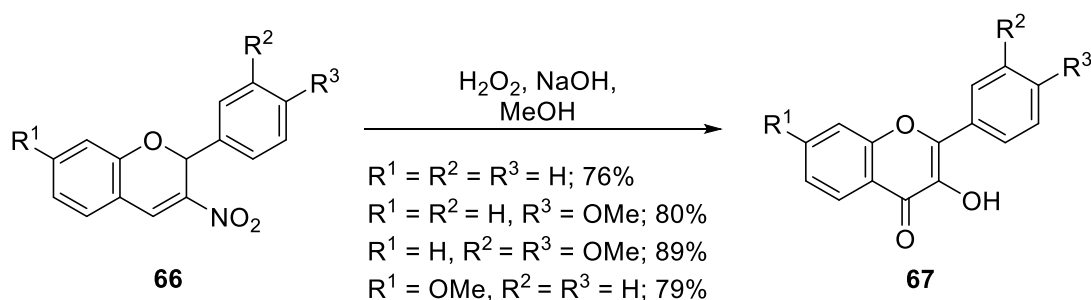


Schema 14: Flavonolsynthese nach SESHADRI et al.

[46] H. S. Mahal, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767–1769.

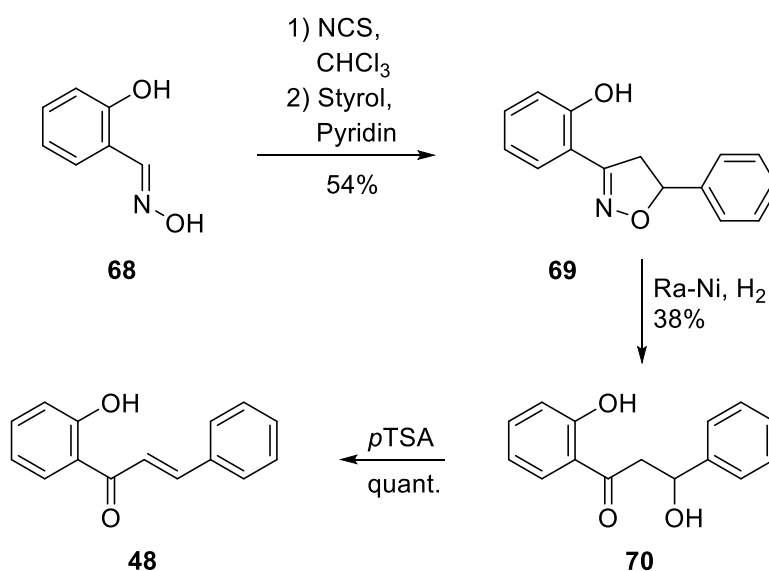
[47] T. R. Seshadri, V. Venkateswarlu, *Proc. Ind. Acad. Sci., A*, **1947**, 26, 189.

Einen anderen Zugang zu Flavonen brachten TRIVEDI et al. durch die Kondensation von Nitrochromen **66** zum Flavonol **67** unter basischen Bedingungen (Schema 15). Dabei wurden auch 7-Methoxy- sowie 3',4'-Dimethoxyflavonole erhalten.^[48]



Schema 15: Flavonolsynthese nach TRIVEDI et al.

Ein weiterer Ansatz zu Chalkonen lieferte TORSSELL et al. Durch Chlorieren von Salicylaldoxim (**68**) mit NCS wurde ein Hydroxamoylchlorid erhalten, welches mit Styrol eine Cycloaddition zu Isoxazol **69** eingehen konnte. Reduktive Spaltung mit katalytischem Einsatz von RANEY-Nickel ergab β -Hydroxyketon **70**. Nach säurekatalysierter Cyclisierung wurde Chalkon **48** erhalten (Schema 16).^[49]



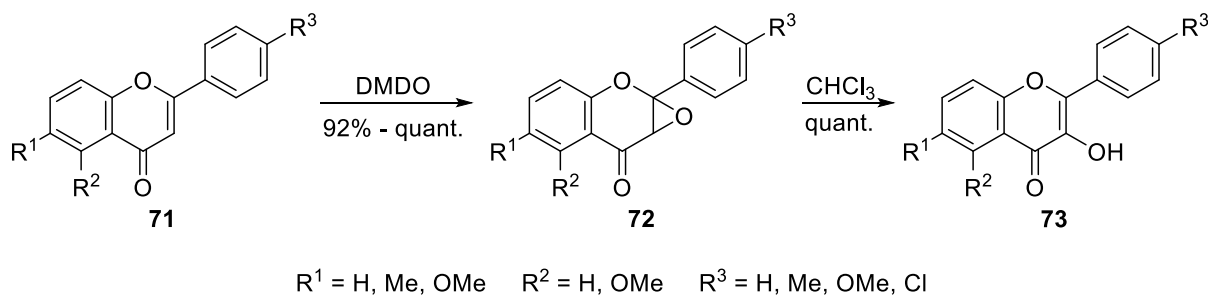
Schema 16: Chalkonsynthese von TORSSELL et al.

Die aus der BAKER-VENKATARAMAN-Reaktion stammenden Flavone **71** können durch Oxidation mit DMDO epoxidiert werden und danach in die entsprechenden Flavonole **73** in exzellenter Ausbeute umgewandelt werden (Schema 17). Bei dieser Methode nach ADAM et al. wird beschrieben, dass die erlangten Epoxide **72** bei einer elektronenschiebenden Substitution an der 4'-Position thermisch labil sind. Außerdem war bei deren Untersuchungen auffällig, dass 5-Methoxyflavone zwar zu den Epoxiden umgesetzt werden

[48] S. R. Deshpande, H. H. Mathur, G. K. Trivedi, *Synthesis* **1983**, 835.

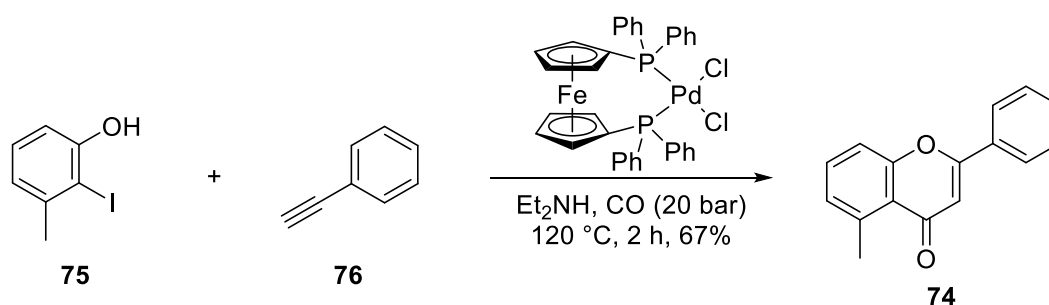
[49] I. Torssell, B. G. Kurt, *Acta Chem. Scand.* **1988**, 42b, 303.

konnten, diese jedoch durch ihre Instabilität nicht vollständig charakterisiert werden konnten, geschweige denn zum Flavonol weiterreagierten.^[50]



Schema 17: Oxidation vom Flavon zum Flavonol nach ADAM et al.

Einen ganz anderen und moderneren Ansatz erbrachte KALININ et al. durch palladiumkatalysierte Carbonylierung. Flavon **74** wurde durch Kupplung von *o*-Iodphenol (**75**) und Alkin **76** in Anwesenheit von CO mit 1 mol% PdCl₂(dppf) in moderater Ausbeute erhalten (Schema 18). Untersuchungen zeigten, dass elektronendonierende Substituenten gegenüber elektronenziehenden Substituenten die Ausbeute verringern und die Ausbeute durch einen geringeren Substitutionsgrad erhöht werden kann.^[51] Ein weiteres Problem ist die Selektivität der Reaktion, denn Aurone sind häufig nicht nur Nebenprodukt, sondern bei höherem Methoxyierungsgrad Hauptprodukt der Reaktion.^[52]



Schema 18: Palladiumkatalysierte Carbonylierung nach KALININ et al.

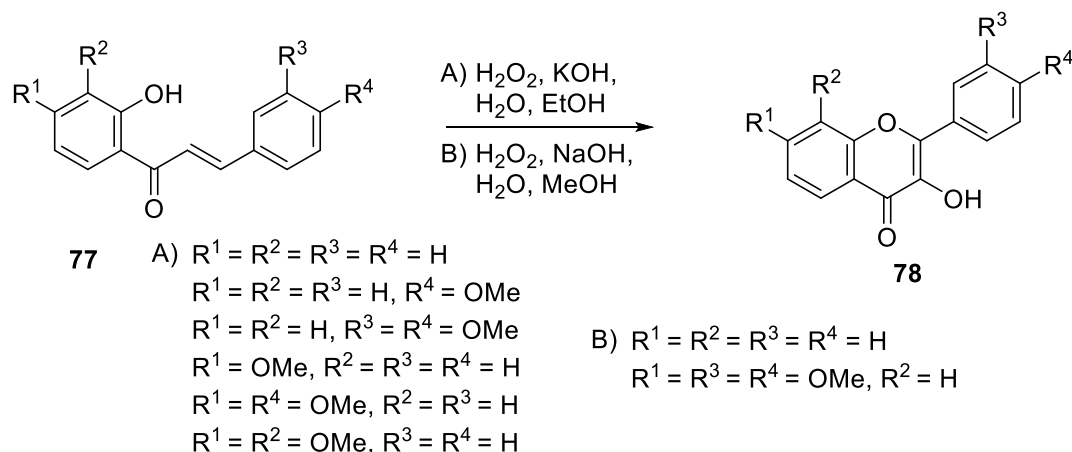
Einer der am häufigsten verwendeten Synthesestrategien für den Aufbau von Flavonolen ist die ALGAR-FLYNN-OYAMADA (AFO)-Reaktion. Das liegt an den relativ simplen Reagenzien und den Variationsmöglichkeiten in Temperatur, Lösungsmittel und der Base. ALGAR et al. und OYAMADA entdeckten unabhängig voneinander die Oxidation mit H₂O₂ von verschiedenen methoxylierten Chalkonen **77** zu Flavonolen **78** in basischem Alkohol/Wasser-Gemisch (Schema 19).^[53]

[50] W. Adam, D. Golsch, L. Hadjirapoglou, T. Patonay, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7292–7297.

[51] V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4073–4076.

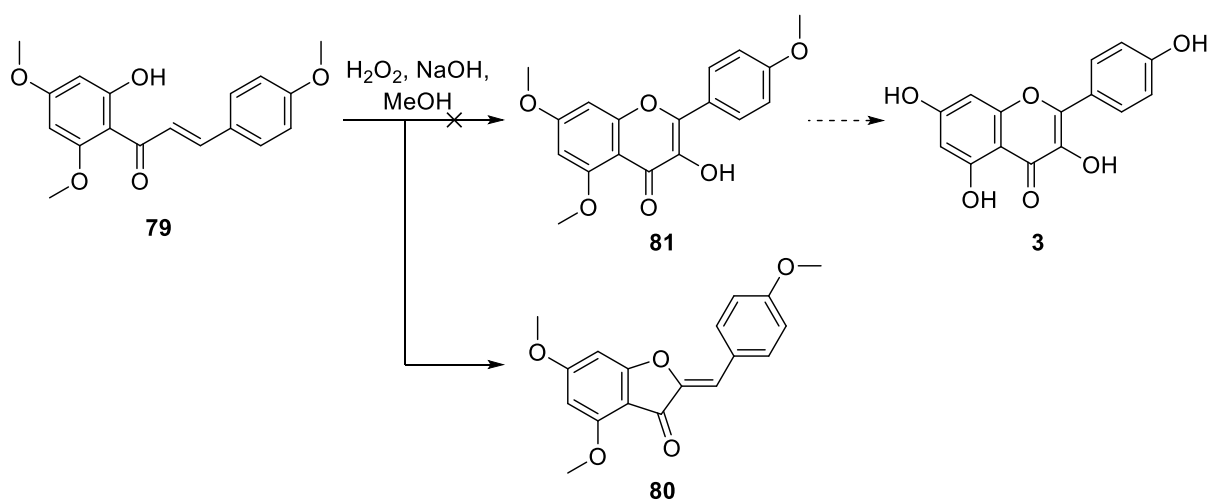
[52] P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, S. S. Rossi, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6449–6456.

[53] a) J. Algar, J. P. Flynn, *Proc. Roy. Irish Acad.* **1934**, 42b, 1–8. B) T. Oyamada, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1934**, 55, 1256–1261.



Schema 19: Historische Reaktionen von ALGAR et al. (A) und OYAMADA (B).

Dabei verringerte sich die Ausbeute des Flavonols bei 6'-substituierten Chalkonen und es bildeten sich eher Aurone. Diese Beobachtung konnte ebenfalls von WILSON et al., O'SULLIVAN et al. und MAIN et al. gemacht werden.^[54] Der Grund liegt laut BROUILLARD et al. in der Spannung der C1-C1'-Bindung, wodurch die Öffnung des Epoxids zum C2-Kohlenstoff aufgrund der sterischen Hinderung begünstigt ist. Dadurch sollen Aurone die Hauptprodukte sein.^[55] Alle diese Arbeiten stützen sich auf Untersuchungen von GEISSMAN et al. aus dem Jahr 1948.^[56] Dort wurde beim Versuch Kaempferol (**3**) durch eine AFO-Reaktion aus dem Chalkon **79** zu synthetisieren, nur das entsprechende Auron **80** erhalten und nicht das Flavon **81** (Schema 20). Weitere Testreaktionen mit 6'-Methoxychalkonen (2'-Hydroxy-4',6',3,4-tetramethoxychalkon und 2'-Hydroxy-6'-methoxy-3,4-methylendioxychalkon) führten zum selben Ergebnis. Nur bei der Reaktion zum Flavonol Quercetin (aus 2'-Hydroxy-4',6',3,4-tetramethoxychalkon) konnten Spuren des Flavonols nachgewiesen werden.



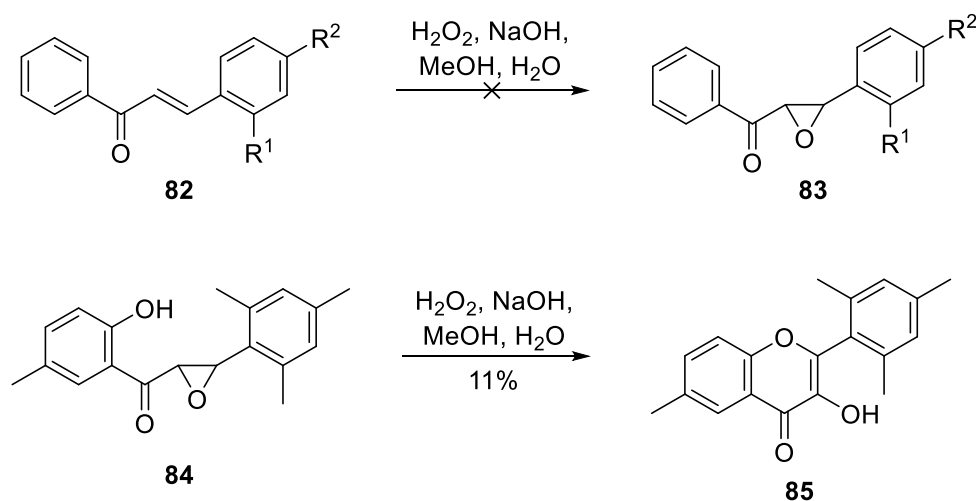
Schema 20: Fehlgeschlagener Schritt der Kaempferolsynthese von GEISSMAN et al.

[54] a) B. Cummins, D. M. X. Donnelly, J. F. Eades, H. Fletcher, F. O'Conneide, E. M. Philbin, J. Swirski, T. S. Wheeler, R. K. Wilson, *Tetrahedron* **1963**, 19, 499–512. b) T. R. Gormley, W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1973**, 29, 369–373. c) C. J. Adams, L. Main, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4959–4978.

[55] A. Fougereousse, E. Gonzalez, R. Brouillard, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 583–586.

[56] T. A. Geissman, D. K. Fukushima, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1686–1689.

Anhand quantenchemischer Analysen wurde die Annahme, dass sich bei AFO-Reaktionen Epoxide nicht bilden, von BŁAŻEJOWSKI et al. bestätigt, da dabei das anionische Chalkon vom ebenfalls anionischen Peroxid angegriffen werden müsste. Die Berechnungen thermodynamischer Parameter (semiempirische Methode RM1 und PM6)^[57] der Schlüsselschritte in der Reaktion ließen darauf schließen, dass durch die erhöhte Ladung am nukleophilen Zentrum eine β -Cyclisierung von Epoxidanionen ungünstiger wird.^[58] Experimentell wurde dies von PODIMUANG et al. demonstriert. 2- und 4-Hydroxychalkone (**82**), sowie Chalkone ohne Hydroxyfunktion konnten nicht epoxidiert werden. Weiterhin wurde bei der Reaktion von Epoxid **84** nicht wegen sterischer Hinderung das zu erwartende Auron gebildet, sondern Flavonol **85** (Schema 21).^[59]



Schema 21: Reaktionen von PODIMUANG et al.

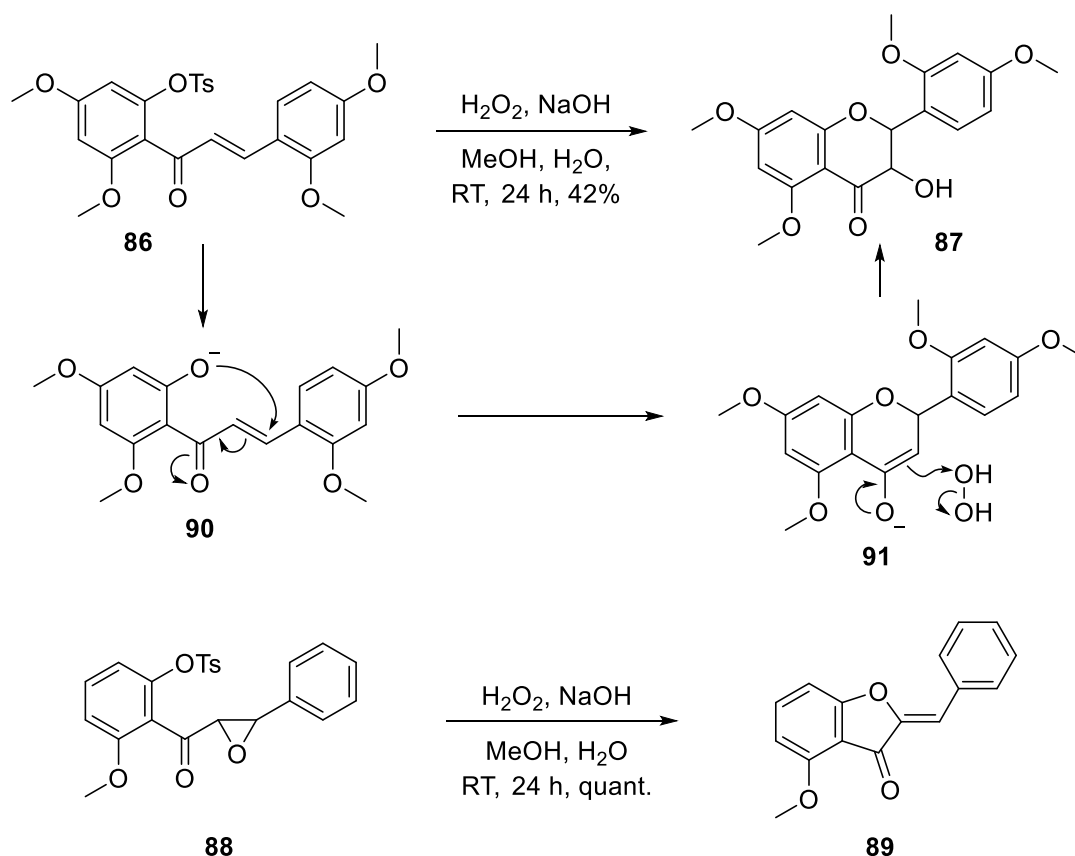
Laut O'SULLIVAN et al. ist, sobald sich ein Epoxidintermediat in der AFO-Reaktion bildet, der 6'-Methoxysubstituent entscheidend für den Reaktionsverlauf, sodass bei Anwesenheit die Auronbildung favorisiert wird. Dies wurde bei Reaktionen von Chalkonen mit einer Tosylgeschützten 2'-Hydroxygruppe untersucht. Wenn Chalkon **86** unter AFO-Bedingungen reagierte, wurde das entsprechende Flavanonol **87** in niedriger Ausbeute erhalten. Bei einer vorherigen Synthese des Epoxids **88** wurde das Auron **89** als einziges Produkt erhalten. Das führte zu der Annahme, dass beim Chalkon die Tosylgruppe hydrolysiert wurde. Die partielle Deaktivierung des α,β -ungesättigten Ketons **90** durch das 2'-Sauerstoff-Ion und die 4'- und 6'-Methoxygruppen erschwerten laut O'SULLIVAN et al. anschließend die Epoxidbildung (Schema 22).^[60]

[57] T. Puzyn, N. Suzuki, M. Haranczyk, J. Rak, *J. Chem. Inf. Model* **2008**, 48, 1174.

[58] I. E. Serdiuk, A. D. Roshal, J. Błażejowski, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 396–403.

[59] F. M. Dean, V. Podimuang, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978–3987.

[60] T. R. Gormley, W. I. O'Sullivan, *Tetrahedron* **1972**, 29, 369.



Schema 22: Einfluss der Epoxidbildung bei AFO-Reaktionen nach O'SULLIVAN et al.

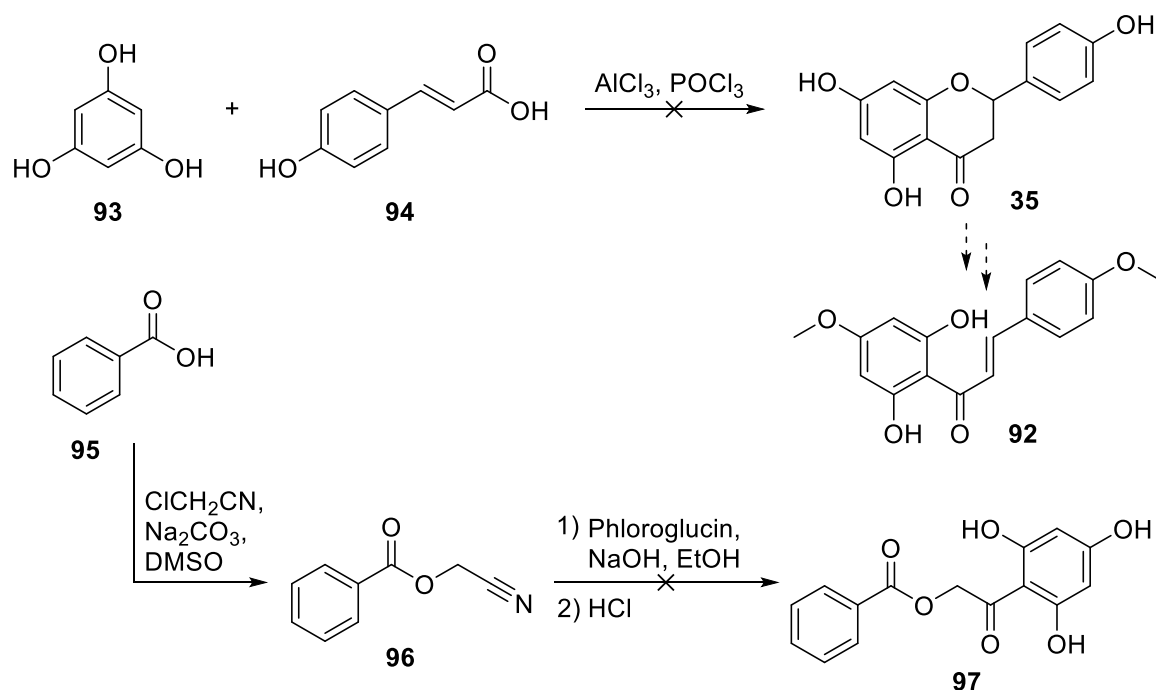
Obwohl bereits umfangreiche Literatur seit über hundert Jahren zur Synthese von Flavonoiden existiert, wurde Morin (**2**) erst 2013, durch eine ALLAN-ROBINSON-Kondensation ausgehend von 2-Methoxy-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-on und 2,4-Dimethoxybenzoylchlorid, im Labormaßstab synthetisiert.^[61]

3.1.3 Vorausgehende Arbeiten zur Totalsynthese von Morin

Im Rahmen einer Masterarbeit des Autors dieser Dissertation wurden Vorarbeiten zur Totalsynthese von Morin (**2**) geleistet.^[62] Erste Untersuchungen zur Synthese vom Chalkon **92** über Naringenin (**35**) durch Reaktion von Phloroglucin (**93**) und *p*-Cumarsäure (**94**), sowie von Benzoesäure (**95**) ausgehende Synthese des Esters **96**, welcher für eine BAKER-VENKATARAMAN-Reaktion eingesetzt werden sollte, verliefen erfolglos (Schema 23).

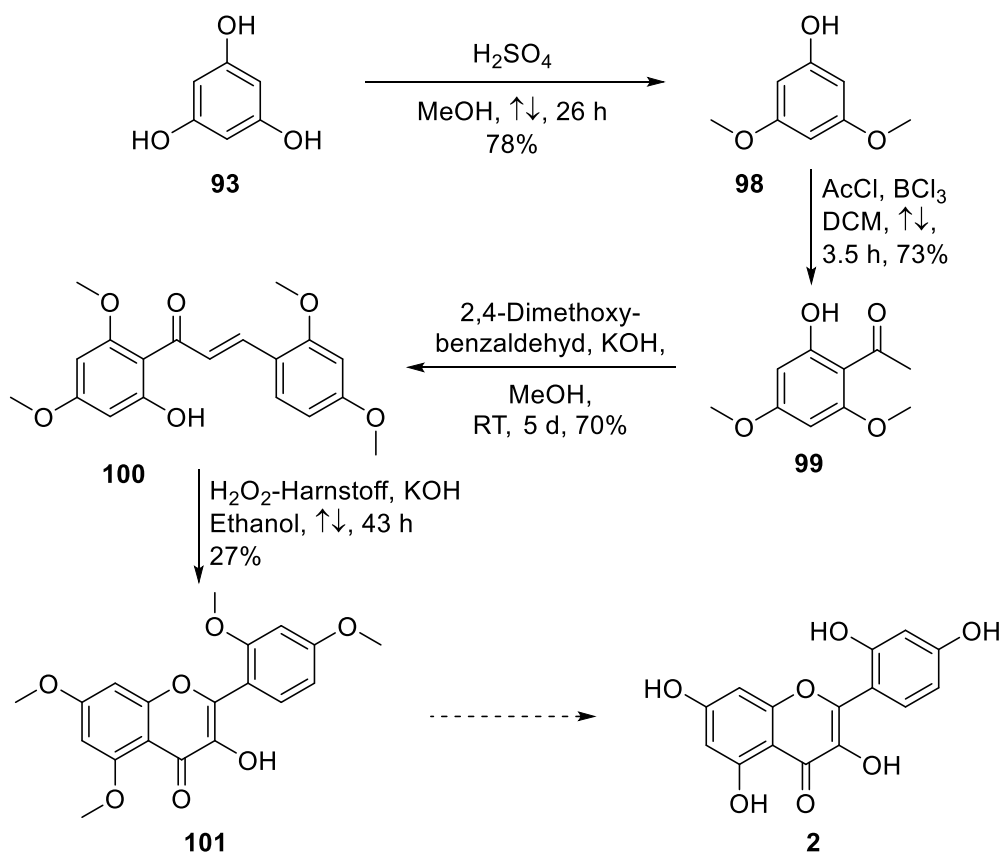
[61] S. Ju, F. Xue, W. Xing, *Faming Zhuanli Shenqing*, CN 103342690 A, Okt. 09, **2013**.

[62] S. Mende, Masterarbeit, Zur Synthese von Morin ausgehend von Phloroglucinol, Technische Universität Braunschweig, **2015**.



Schema 23: Fehlgeschlagene Syntheseansätze zu Morin.

Ein weiterer Ansatz ausgehend von Phloroglucin (**93**) verlief nach zweifacher Methylierung über 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) zum Acetophenon **99**. Anschließend wurde mittels einer Aldolkondensation das Chalkon **100** erhalten.

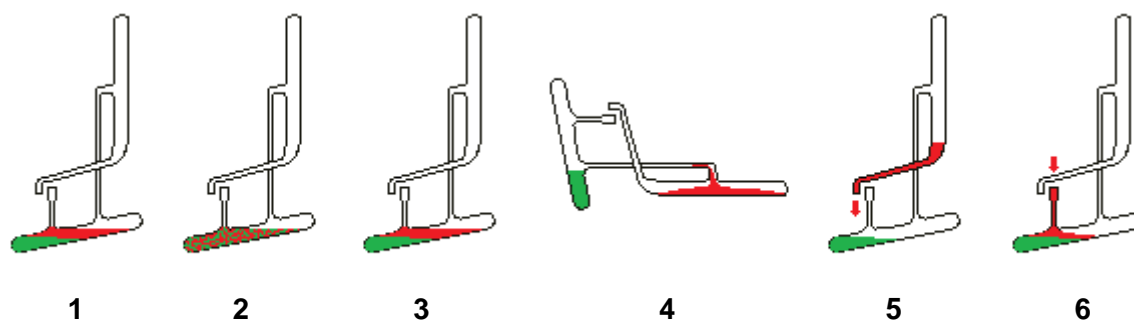
Schema 24: Vorausgehende Syntheseroute bis zum methoxylierten Flavonol **101**.

Bei der Cyclisierung durch eine ALGAR-FLYNN-OYAMADA Reaktion konnte Flavonol **101** nur mit einer Ausbeute von 27% erhalten werden. Der letzte Schritt, die Demethylierung, verlief ohne Erfolg (Schema 24). Die Gesamtausbeute bis zum Tetramethoxyflavonol **101** betrug 14%.

3.1.4 Aufreinigung des Rohprodukts der Morinsynthese mittels Gegenstromverteilungschromatographie

Bei technischen Synthesen ist die Aufreinigung ein wichtiger Faktor, denn übliche Labormethoden, wie säulenchromatographische Aufreinigungen, sind für größere Mengen nicht rentabel, da sie teuer und zeitaufwendig sind.

Eine Möglichkeit zur Aufreinigung von Multigramm-Reaktionen bietet die Gegenstromverteilungschromatographie (CCC). Hierbei handelt es sich um eine Flüssig-flüssig-Extraktionsmethode eines Zweiphasengemisches, die sich aus der in den 1940er Jahren konstruierten Countercurrent Distribution Methode (CCD) von LYMAN C. CRAIG entwickelte.^[63] Im Jahr 1949 wurde erstmals so eine von CRAIG entwickelte Apparatur veröffentlicht, die wie mehrere hintereinander geschaltete Scheidetrichter funktioniert (Schema 25).^[64]



Schema 25: Durchlauf eines Extraktionszyklus der CRAIG-Apparatur.^[64]

Das Gefäßsystem wird mit einem Zweiphasengemisch und den zu trennenden Substanzen befüllt (1). Die untere Phase bildet die stationäre Phase. Nach dem Homogenisieren (2), wird auf die Phasentrennung gewartet (3). Im Folgenden wird durch Drehen der Apparatur die obere Phase abdekantiert (4). Beim Zurückdrehen läuft die abdekantierte obere Phase in das dahinter geschaltete Gefäß (5). Gleichzeitig wird neues Lösungsmittel der oberen Phase bzw. die obere Phase des davor geschalteten Gefäßes hinzugegeben (6).

Die CCD wurde beispielsweise in den 1950igern für die Aufreinigung von Penicillin und Insulin technisch eingesetzt. Der Nachteil der CCD war eine lange Operationsdauer und die teilweise sehr große fragile Apparatur. Eine 1000 Trenneinheiten CCD brauchte mehrere

[63] L. C. Craig, *J. Biol. Chem.* **1943**, 150, 33–45.

[64] L. C. Craig, O. Post, *Anal. Chem.* **1949**, 21, 500–504.

Tage für einen Durchlauf. In den 1960igern wurde die CCD durch die Säulenchromatographie teilweise verdrängt. Ein wichtiger Vorteil gegenüber der säulenchromatographischen Reinigung an fester stationärer Phase (z. B. Kieselgel) war, dass keine Interaktion mit einer festen Phase möglich war und somit keine Substanz bei der Trennung und Aufreinigung verloren wurde.^[65]

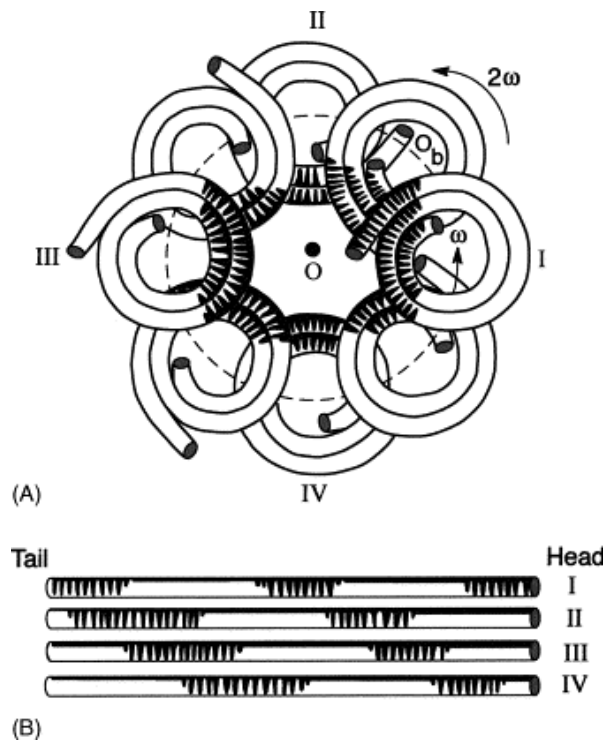


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Verteilung des Zweiphasengemisches einer CCC.^[66]

Eine Weiterentwicklung bildet die um 1970 von YOICHIRO ITO entwickelte Gegenstromverteilungschromatographie.^[67] Die Funktionsweise ist ähnlich, jedoch wird hier die stationäre Phase in einem PTFE-Schlauch gehalten, der vielfach helikal um eine Spule gewunden ist. Wenn ein Zweiphasengemisch in einer Schlauchspule rotiert, werden durch die Rotation wie in einer archimedischen Schraube die beiden Phasen voneinander getrennt. Das Ende an dem die obere Phase austritt wird als Head bezeichnet, während das andere Ende an dem die untere Phase austritt als Tail bezeichnet wird. Bei neueren Systemen werden oft zwei oder drei Spulen in Serie geschaltet und in einer Zentrifuge integriert, sodass sie planetarisch rotieren. Übliche Rotierungsgeschwindigkeiten sind bei High-Speed-CCC (HSCCC) 1000 U/min und bei High-Performance-CCC (HPCCC) 1600 U/min. Die mobile Phase wird nach Probeninjektion durch den Schlauch gepumpt. Es ist möglich sowohl die untere (Tail-to-Head) als auch die obere Phase (Head-to-Tail) als mobile Phase zu nutzen. Durch die Zentrifugalkraft und den stetigen Durchlauf des Lösungsmittels entwickeln sich bei der Rotation ständig gemischte Zonen und separate Zonen des Zweiphasensystems

[65] Y. Ito, *Sep. Purif. Rev.* **2005**, 34, 131–154.

[66] Y. Ito, *Sep. Purif. Rev.* **2005**, 34, 131–154.

[67] Y. Ito, R. L. Bowman, *Science* **1970**, 167, 281–283.

(Abbildung 13). Damit ist eine Trennung oder Aufreinigung in wenigen Stunden von mehreren Gramm Probenmaterial möglich.^[68]

3.2 Dankastatin C

Der Naturstoff Dankastatin C (**22**) wurde 2013 von AMAGATA et al. aus dem vom Meeresschwamm *Halichondria japonica* isolierten Pilz *Gymnascella dankaliensis* erhalten. Der Pilz wurde unter statischen Bedingungen in einem flüssigen Medium (100 L) für 28 Tage bei 27 °C kultiviert. Das Medium beinhaltete Malz (1%), Pepton (0.05%) und gelöste Stärke (1%) in künstlichem Salzwasser (NaCl (1%), KCl (0.2%), MgSO₄·7H₂O (0.4%) und CaCl₂·2H₂O (0.03%)), welches auf pH 7.5 eingestellt wurde. Der Methanolextrakt wurde säulenchromatographisch durch eine Sephadex® LH-20 fraktioniert. Und anschließend an Kieselgel und RP-HPLC-Methoden säulenchromatographisch gereinigt. Auf diesem Wege konnten 3.2 mg Dankastatin C erhalten werden.^[27]

Dankastatin C ist bisher noch nicht auf synthetischem Weg zugänglich. Jedoch sind Synthesen zu Teilstrukturen, vor allem zur Seitenkette bekannt. Die Seitenkette der Dankastatine ist ebenfalls in anderen Naturstoffen wiederzufinden. So findet sich diese auch in den Gymnastatinen wieder, die aus demselben Pilz, *Gymnascella dankaliensis*, isoliert wurden.

Eine Übersicht der Gymnastatine,^[35,69] sowie der strukturell ähnlichen Aranorosine^[70] und Aranochlor^[71] ist in Abbildung 14 zu sehen. Zusammen mit den Dankastatinen A–D lässt sich bei all diesen Naturstoffen das Kohlenstoffgerüst von Tyrosin erkennen. Die meisten besitzen noch die phenolische Hydroxygruppe und viele haben reduzierte Varianten der Säurefunktion beispielsweise als Acetale vorliegen. Die Seitenkette ist bei allen vorhanden und unterscheidet sich nur bei Gymnastatin S (**108**) und Gymnastatin Z (**109**) durch eine kürzere Alkylkette mit Alkohol- bzw. Säurefunktion.

[68] Y. Ito, *J. Chromatogr. A* **2005**, 1065, 145–168.

[69] a) T. Amagata, M. Doi, T. Ohta, K. Minoura, A. Numata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3585–3599; b) T. Amagata, K. Minoura, A. Numata, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1384–1388; c) T. Amagata, K. Takigawa, K. Minoura, A. Numata, *Heterocycles* **2010**, 81, 897–907; d) T. Amagata, K. Minoura, A. Numata, *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* **1998**, 40, 115–120; e) C. W. Phoon, B. Somanadhan, S. C. H. Heng, A. Ngo, S. B. Ng, M. S. Butler, A. D. Buss, M. M. Sim, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11619–11628; f) L. Hammerschmidt, A. H. Aly, M. Abdel-Aziz, W. E. G. Müller, W. Lin, G. Daletos, P. Proksch, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 712–719; g) H. Wang, H. Dai, C. Heering, C. Janiak, W. Lin, R. S. Orfali, W. E. G. Müller, Z. Liu, P. Proksch, *RSC Adv.* **2016**, 6, 81685–81693; h) D. Xu, M. Luo, F. Liu, D. Wang, X. Pang, T. Zhao, L. Xu, X. Wu, M. Xia, X. Yang, *Sci. Rep.* **2017**, 7, 11956

[70] K. Roy, E. K. S. Vijayakumar, T. Mukhopadhyay, S. Chatterjee, R. G. Bhat, J. Blumbach, B. N. Ganguli, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1592–1598.

[71] T. Mukhopadhyay, R. G. Bhat, K. Roy, E. K. S. Vijayakumar, B. N. Ganguli, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 439–441.

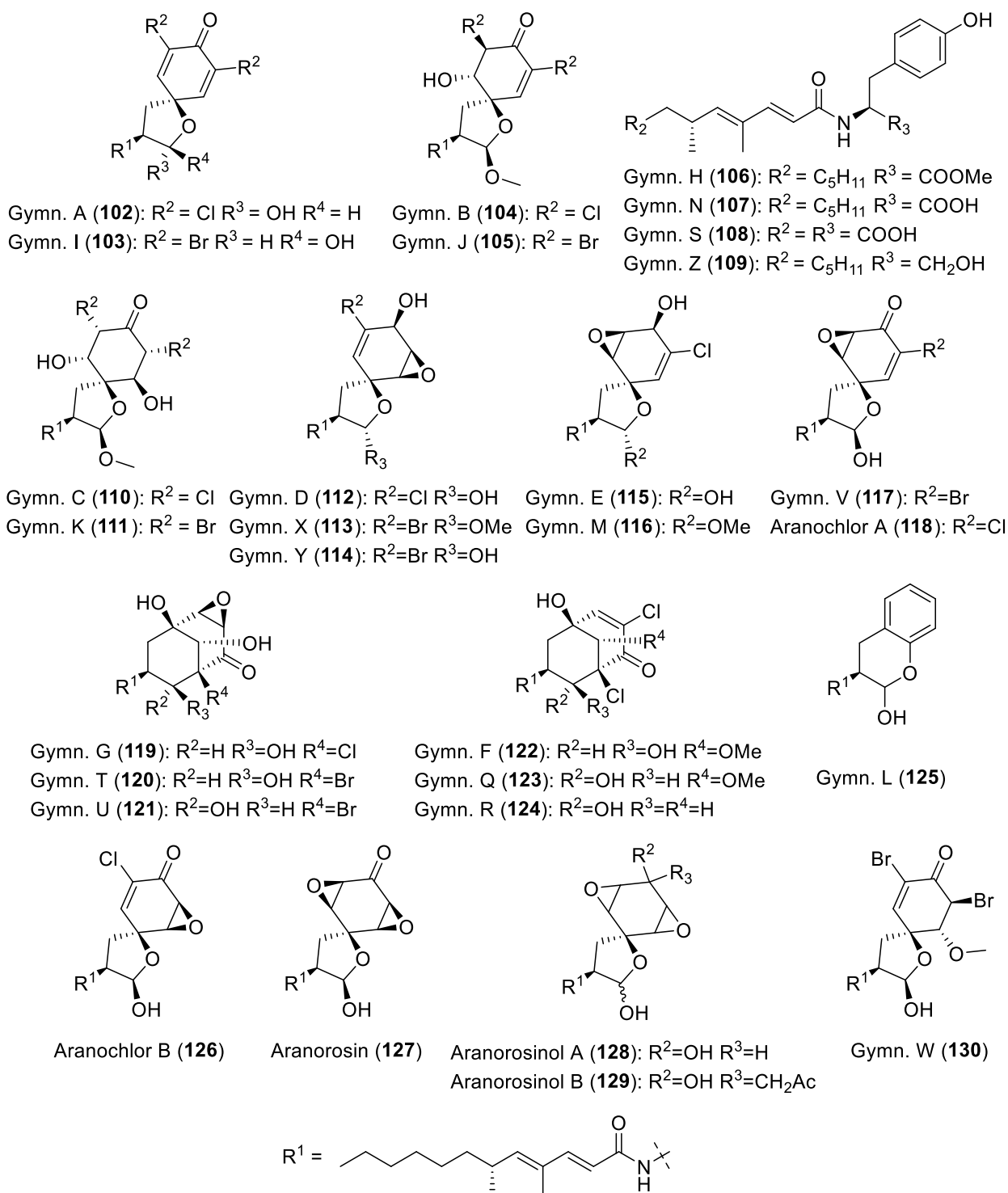
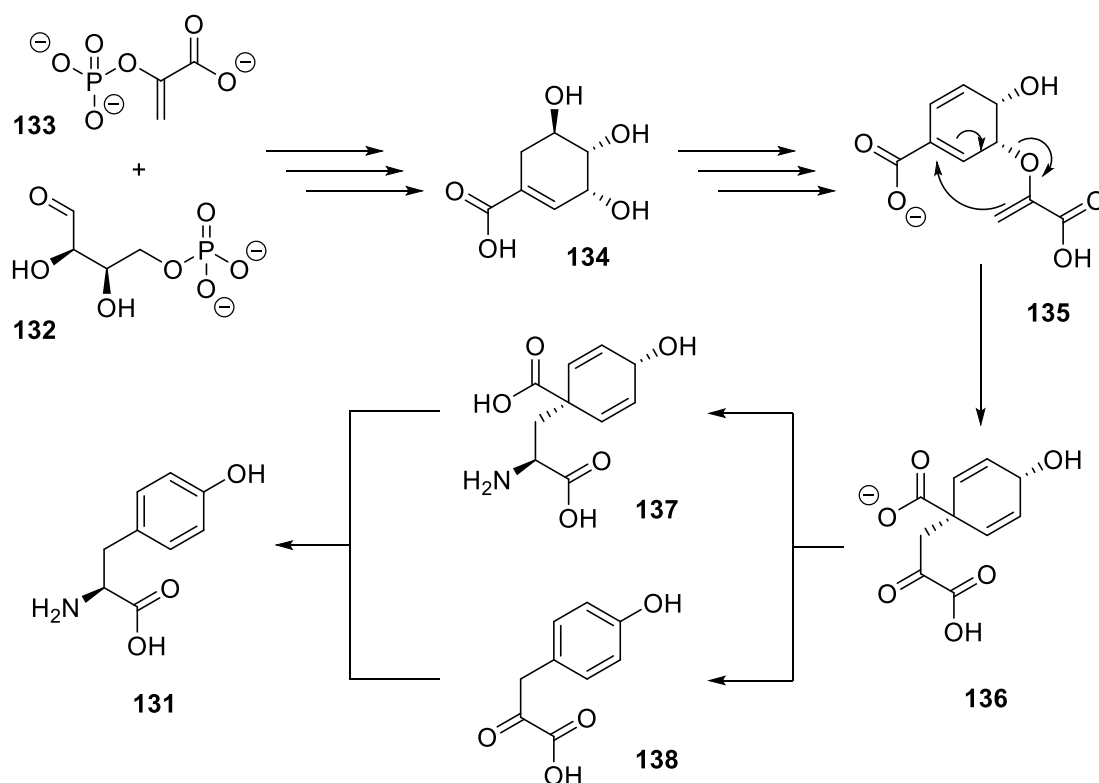


Abbildung 14: Übersicht der Gymnastatine, Aranorosine und Aranochlor.

3.2.1 Hypothese zur Biosynthese des bicyclischen Systems der Dankastatine, Gymnastatine und Aranorosine

Die Gemeinsamkeiten der Dankastatine und Gymnastatine sind deutlich, was sowohl anhand der Seitenkette, als auch an der Ähnlichkeit der von L-Tyrosin (**131**) stammenden teils bicyclischen Systeme zu sehen ist. Die Naturstoffe stammen aus dem Pilz *Gymnascella dankaliensis*. Der Pilz wurde aus dem Meeresschwamm *Halichondria japonica* und ebenfalls in Bodenproben, die in der Nähe der Pyramiden von Gizeh gesammelt wurden, gefunden.^[69f] Weiterhin haben die Naturstoffe große Ähnlichkeiten mit Aranorosin (**127**), Aranochlor A (**118**) und B (**126**) und Aranorosinol A (**128**) und B (**129**), welche aus dem Pilz *Pseudoarachniotus roseus* isoliert werden konnten.^[70,71] Beide Pilzgattungen, *Gymnascella* und *Pseudoarachniotus*, stammen zusammen mit der Gattung *Arachniotus* aus derselben Familie der *Gymnoascaceae*.^[72] Dadurch ist die Biosynthese dieser verschiedenen Naturstoffe möglicherweise ähnlich.



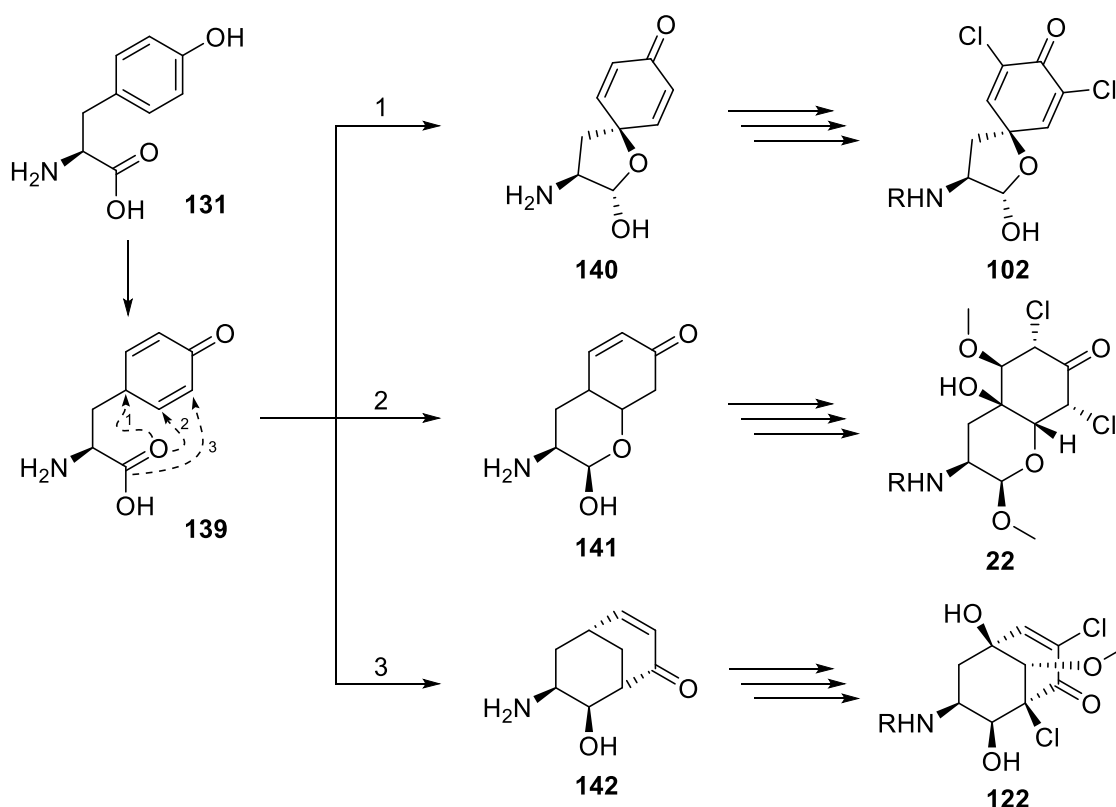
Schema 26: Biosynthese von L-Tyrosin (**131**) über den Shikimisäureweg.

Die Seitenkette ist ein typisches Produkt der Polyketidsynthese, die von Bakterien, Pilzen, Pflanzen und bestimmten Meerestieren durch aufeinanderfolgende Kondensationen von Coenzym A aktivierten Acylgruppen, wie Acetyl-CoA oder Propionyl-CoA und Malonyl-CoA oder Methylmalonyl-CoA Erweiterungseinheiten, gebildet werden. Eine Starter-Acyleinheit wird mit einer Malonyl-Einheit kondensiert. Konzertierte Decarboxylierung liefert die Elektronen für die neue Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung. Der entstehende β -Ketoester wird daraufhin von einer Ketoreduktase zur Hydroxyfunktion reduziert, von einer

[72] G. F. Orr, G. R. Ghosh, K. Roy, *Mycologia* **1977**, 69, 126–163.

Dehydratase dehydratisiert und schließlich wieder von einer Enoylreduktase reduziert, um eine gesättigte Kette zu ergeben, die um zwei Methylenheiten länger als die ursprüngliche Kette ist.^[73] Der Bicyclus stammt höchstwahrscheinlich von L-Tyrosin (**131**), welches bei Bakterien, Pilzen und Pflanzen über den Shikimisäureweg biosynthetisch erhalten wird. Dieser geht von zwei Vorläufern aus der Biosynthese von Kohlenhydraten aus, vom D-Erythrose-4-phosphat (**132**) und vom Phosphoenolpyruvat (**133**).^[74] Shikimat (**134**) wird dann über enzymatische Reaktionen in Chorismat (**135**) umgesetzt, welches durch Chorismat-Mutase katalysiert in Prephenat (**136**) umgewandelt wird. Dies wird über Arogenat (**137**) oder alternativ über 4-Hydroxyphenylpyruvat (**138**) zu L-Tyrosin (**131**) metabolisiert (Schema 26).^[75]

Möglicherweise ist ein entscheidender Schritt bei der Biosynthese der Dankastatine und Gymnastatine der Angriff der Säurefunktion an den Ring des Tyrosins. Je nachdem wo dieser erfolgt, wird eine Spiroverbindung (**140**), ein [4.4.0]-Oxabicyclodecan (**141**) oder ein [3.3.1]-Oxabicyclodecan (**142**) gebildet (Schema 27). Diese könnten beispielsweise zu Gymnastatin A (**102**), Dankastatin C (**22**) oder Gymnastatin F (**122**) weiterreagieren. Daraus lässt sich ableiten, dass eine biomimetische Synthese von L-Tyrosin ausgehend über ein reaktives Derivat verlaufen könnte, welches bestenfalls alle drei Angriffspositionen möglich macht, um Zugang zu den Naturstoffen zu erhalten.



Schema 27: Möglicher biosynthetischer Ursprung von Gymnastatin A (**102**), Dankastatin C (**22**) oder Gymnastatin F (**122**).

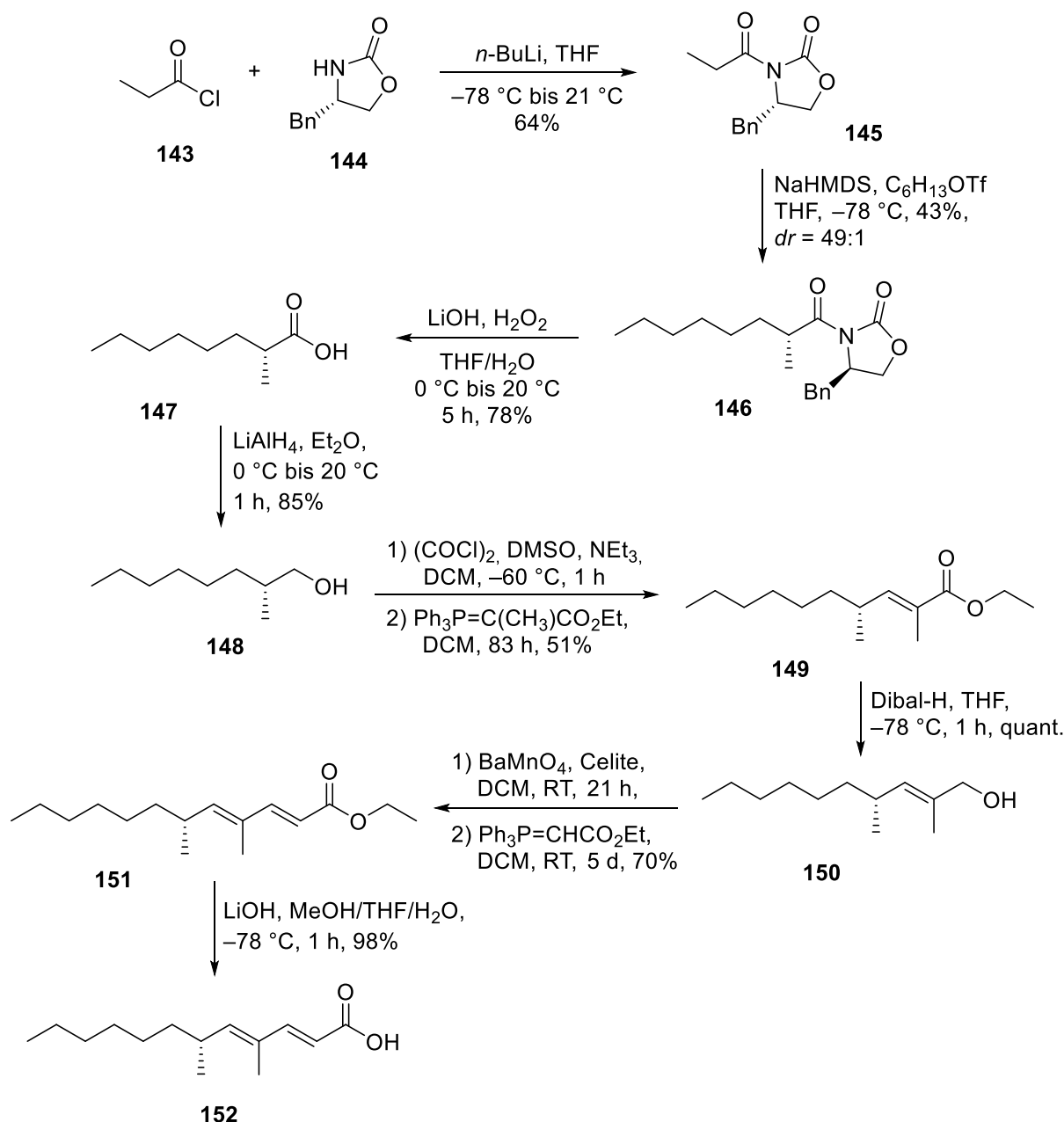
[73] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 380–416.

[74] R. Bentley, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1990**, 25, 307–383.

[75] H. Kindl, *Biochemie der Pflanzen*, 4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1994**, S. 185.

3.2.2 Synthese der Seitenkette von Dankastatin C

Die erste veröffentlichte Synthese der Seitenkette wurde 1993 von WIPF et al. erreicht. Bei der Totalsynthese von Aranorosin (**127**) wurde hier die Seitenkette ausgehend von Propionsäurechlorid (**143**) aufgebaut (Schema 28).

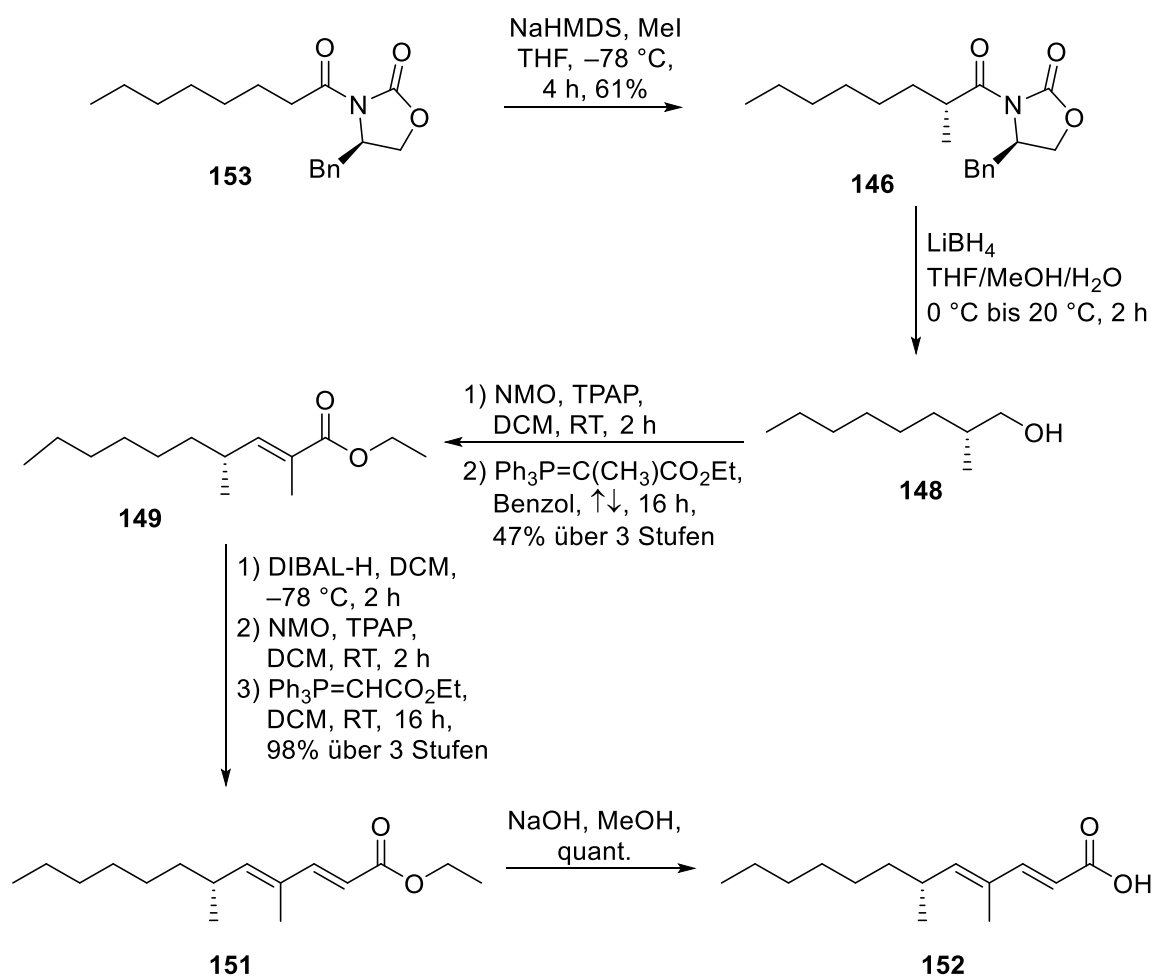


Schema 28: Synthese der Seitenkette nach WIPF et al.

Nach Kupplung mit dem EVANS-Auxiliar **144** schlug eine erste α -Alkylierung des Kalium-, Natrium- und Lithiumenolats mit *n*-Hexyliodid fehl. Der Einsatz des reaktiveren *n*-Hexyltriflats lieferte das (2*R*)-Isomer **146** in einem Diastereomerenverhältnis von 49:1. Nach Hydrolyse mit *in situ* hergestelltem LiOOH wurde die Säure **147** in 78% Ausbeute erhalten. Reduktion mit LiAlH₄ ergab den Alkohol **148**. Über SWERN-Oxidation zum Aldehyd wurde der Ester **149** durch eine WITTIG-Reaktion in 51% Ausbeute erhalten. Im Folgenden wurde erneut zum

Alkohol **150** mit DIBAL-H reduziert, um anschließend wieder zu oxidieren und in einer WITTIG-Reaktion den Ester **151** zu erhalten. Schließlich wurde der Ester mit LiOH zur Säure **152** verseift. Die Synthese nach WIPF et al. verläuft so über zehn lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 10%.^[76]

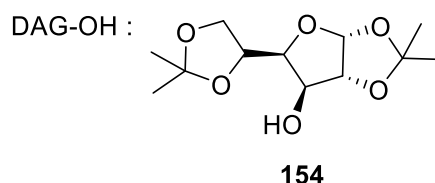
Bei der Totalsynthese von Gymnastatin A (**102**) wurde 2006 von OGAMINO et al. die Synthese der Seitenkette geringfügig verbessert. Hierbei wurde eine Stufe später vom bereits gekuppelten EVANS-Auxiliar **153** begonnen. Nach α -Methylierung mit Methyljodid zum Oxazolidinon **146** und Abspaltung des Auxiliars wurde der Alkohol **148** erhalten. Oxidation fand dann mit NMO in Anwesenheit von katalytischen Mengen TPAP statt. Nach einer WITTIG-Reaktion wurde der Ester **149** erhalten. Anschließend wurde mit DIBAL-H zum Alkohol **150** reduziert und mit NMO und TPAP oxidiert, um erneut mit einer WITTIG-Reaktion die Alkylkette zum Ester **151** zu verlängern. Zuletzt wurde durch Verseifung die Säure **152** erhalten (Schema 29). Die Synthese beinhaltet mit acht linearen Stufen ausgehend vom Oxazolidinon **153** eine Stufe weniger und die Gesamtausbeute konnte auf 28% erhöht werden.^[77]



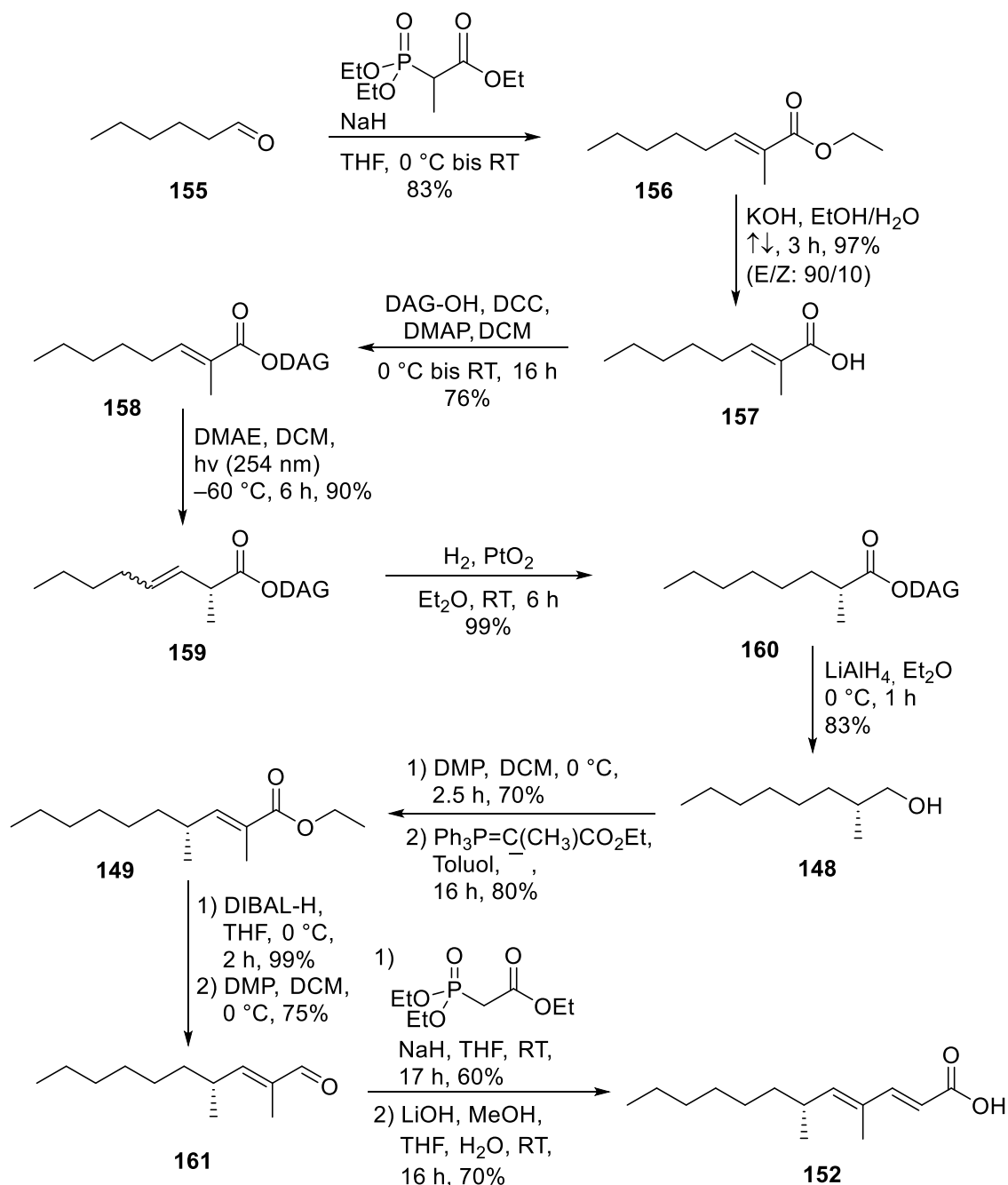
Schema 29: Synthese der Seitenkette nach OGAMINO et al.

[76] P. Wipf, Y. Kim, P. C. Fritch, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7195–7203.

[77] T. Ogamino, S. Ohnishi, Y. Ishikawa, T. Sugai, R. Obata, S. Nishiyama, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2006**, 7, 175–183.

Abbildung 15: Struktur von Diaceton-D-Glucose (**154**)

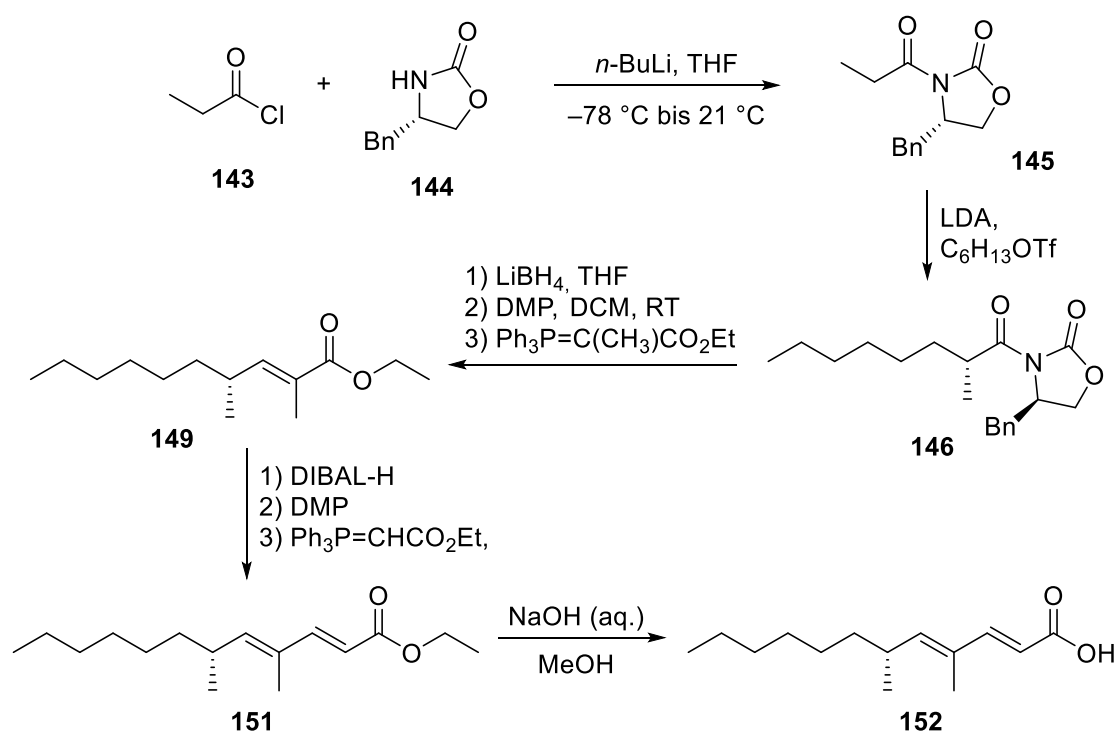
Die Herangehensweise von PIVA et al. von 2011 unterscheidet sich bei der Totalsynthese zu Gymnastatin H (**106**) zu den bisherigen Synthesen der Seitenkette. Dabei wurde als Schutzgruppe Diaceton-D-Glucose (DAG-OH, **154**, Abbildung 15) verwendet, um stereospezifisch die Methylgruppe einzuführen.



Schema 30: Synthese der Seitenkette nach PIVA et al.

Ausgehend von *n*-Hexanal (**155**) wurde eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS (HWE)-Reaktion zum Ester **156** durchgeführt. Nach Verseifung zur Säure **157** wurde der DAG-Ester **158** durch DCC-Kupplung mit DAG-OH erhalten. Anschließend wurde durch Bestrahlung bei 254 nm stereoselektiv die Methylgruppe mit Verschiebung der Doppelbindung zum β,γ -ungesättigten Ester **159** erreicht. Das *E*-,*Z*-Isomerengemisch wurde zum Ester **160** hydriert, für welchen ein Diastereomerenverhältnis von 95:5 mittels ^1H -NMR-Spektrum ermittelt werden konnte. Abspaltung der DAG-Gruppe mit LiAlH_4 lieferte den Alkohol **148** in guter Ausbeute. Nach DMP-Oxidation ergaben erste HWE-Reaktionen nur das *Z*-Isomer, weswegen auf das analoge WITTIG-Reagenz zurückgegriffen wurde, um Ester **149** zu erhalten. Der nach Reduktion mit DIBAL-H und Oxidation mit DMP erhaltene Aldehyd **161** wurde erneut in einer HWE-Reaktion zum Ester **151** verlängert und schlussendlich zur Säure **152** verseift (Schema 30). Die Synthese der Seitenkette von PIVA et al. erbrachte eine Gesamtausbeute von 8% über zwölf lineare Stufen.^[78]

In einem 2018 veröffentlichten Patent von XU et al. wird unter anderem die Totalsynthese von Aranorosinol A (**128**) und B (**129**) beschrieben. Die Seitenkette wird hier ausgehend von Propionsäurechlorid (**143**) mithilfe eines EVANS-Auxiliars mit *n*-Hexyltriflat α -alkyliert, wie auch bei WIPF et al. Die Abspaltung des EVANS-Auxiliars erfolgte über LiBH_4 wie bei OGAMINO et al. Die darauf folgenden Stufen laufen wie bei PIVA et al. über DMP-Oxidation und WITTIG-Reaktion zum Ester **149**, sowie auch über Reduktion mit DIBAL-H und Oxidation mit DMP. Der Ester **151** wird hier durch HWE-Reaktion wie bei OGAMINO et al. erhalten, sowie auch die Säure **152** über Verseifung mit NaOH (Schema 31). Ausbeuten werden bei der neunstufigen linearen Synthese nicht angegeben.^[79]



Schema 31: Synthese der Seitenkette nach XU et al.

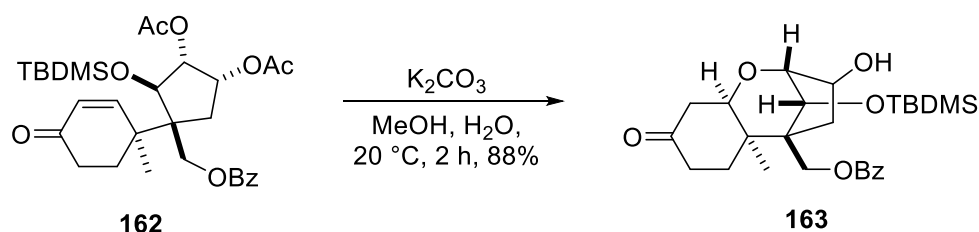
[78] L. Raffier, O. Piva, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 151–155.

[79] T. Xu, H. Yu, Y. Zong, CN 108484631 A, Mai 14, **2018**.

3.2.3 Bekannte Synthesen zum Aufbau der bicyclischen Systeme in Dankastatinen

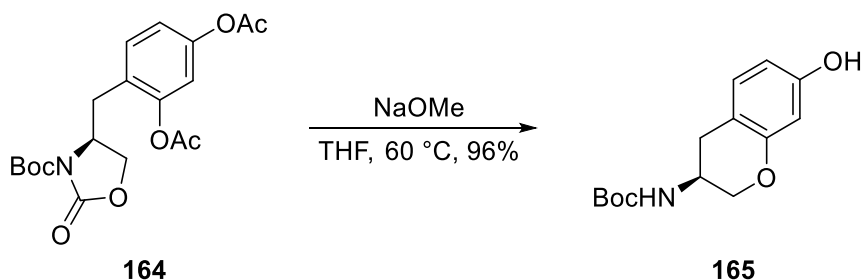
Das bicyclische System des 3-Amino-2-hydroxy-chromen-7-on mit einer Hydroxygruppe am Brückenkohlenstoff ist nur an den Dankastatinen bekannt und somit einzigartig. Es ist noch kein synthetischer Zugang zu diesem speziellen Chroman-Bicyclus bekannt.

Synthesen sind somit nur für mögliche Vorläufer bekannt. So wird beispielsweise im Schlüsselschritt der Totalsynthese von Calonectrinderivaten nach PEARSON et al. eine Oxa-MICHAEL-Reaktion verwendet, um ein Tetrahydropyran an ein Cyclohexenon zu addieren. Dadurch konnte aus dem methylenverbrückten Bicyclus **162** der Tricyclus **163** erhalten werden (Schema 32).^[80]



Schema 32: Schlüsselschritt einer Synthese von PEARSON et al.

In Arbeiten von PITSINOS et al. wurde aus einem von L-Tyrosin stammenden Derivat (**164**) mithilfe von Natriummethanolat der Bicyclus **165** in hoher Ausbeute erhalten (Schema 33).^[81]



Schema 33: Cyclisierung von PITSINOS et al.

[80] A. J. Pearson, Y. S. Chen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1939–1947.

[81] E. N. Pitsinos, V. I. Moutsos, O. Vageli, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1523–1526.

4. Ziele der Arbeit

Um einen von tropischem Holz unabhängigen Zugang zum Flavonol Morin (**2**) zu erhalten, sollte eine chemische Synthese entwickelt werden. Die zu entwickelnde Synthese ermöglicht wahrscheinlich ebenfalls die Strukturvariation der Zielverbindung. Mit der Route zu Morin wird also auch der Grundstein für die Synthese weiterer Flavonole gelegt. Weiterhin ist ein wichtiger Aspekt die Hochskalierung der Mengen dieser Synthese, um einen technischen Ansatz zu entwickeln. Dies erfordert meist andere Aufreinigungsmethoden und Reagenzien als die, die im Labor üblicherweise verwendet werden. Auch sollte versucht werden bei den verschiedenen Synthesestufen möglichst ökonomische Reaktionen zu entwickeln, d. h. Reduzierung des Lösungsmittelabfalls und Verwendung günstiger und möglichst ungefährlicher Reagenzien.

Es wurde Interesse seitens einer kleineren Firma (Orsatec GmbH, Bobingen) signalisiert, die Morin und nicht aus natürlichen Quellen erhältliche Derivate anbieten wollen, sowie Interesse an einer Hochskalierung der Synthese geäußert haben.

Da bisher noch kein totalsynthetischer Zugang zu Dankastatin C (**22**) oder Ansätze zu dessen Chroman-Bicyclus bekannt waren, sollte eine möglichst enantioselektive Syntheseroute für diesen Naturstoff entwickelt werden. Eine reproduzierbare Totalsynthese von Dankastatin C könnte einen Zugang zu größeren Mengen des Naturstoffs ermöglichen, um weiterführende Tests zu dessen Bioaktivität durchführen zu können.

5. Resultate und Diskussion

5.1 Morin

Das Flavonol Morin (**2**) wird in einer Reinheit von etwa 85% aus dem Kernholz des neotropischen Färbermaulbeerbaums *Maclura tinctoria* (Moraceae) isoliert. Die Analyse kommerziellen Materials zeigte als wichtigste Verunreinigung Kaempferol (**3**), dem eine Hydroxygruppe gegenüber Morin fehlt. Eine ^1H -NMR-Analyse (400 MHz, DMSO- d_6) zeigte die Verunreinigung, die mit den Literaturdaten zu Kaempferol übereinstimmte (Abbildung 16).^[82]

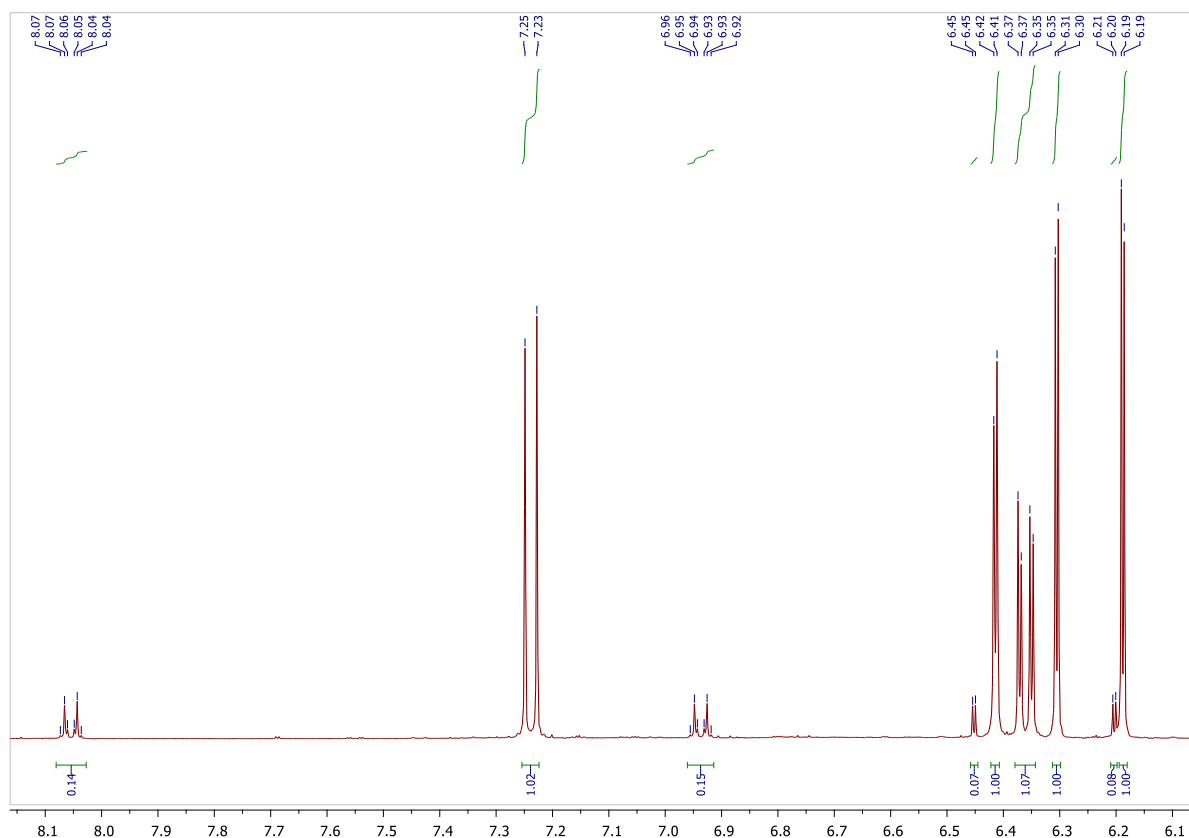


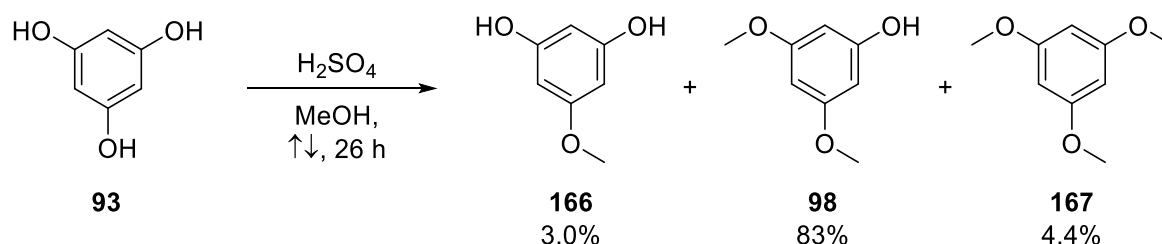
Abbildung 16: ^1H -NMR-Spektrum vom kommerziell erhältlichen Morin aus natürlicher Quelle.

In vorausgehenden Arbeiten zur Totalsynthese von Morin konnte das Tetramethoxyflavonol **101** erhalten werden, welches nach Demethylierung Morin liefern würde. Um die Synthese für technische Anwendungen zu optimieren, wurden zusätzlich alle Reaktionsschritte noch einmal unter diesem Gesichtspunkt untersucht.

[82] S. C. Jae, S. W. Won, H. P. Jong, *Arch. Pharm. Res.* **1990**, 13, 374.

5.1.1 Methylierung von Phloroglucin (93)

Die Syntheseroute zum Flavonol Morin (**2**) beginnt mit dem kommerziell erhältlichen Phloroglucin (**93**). Es konnte unter Rückfluss mit konzentrierter Schwefelsäure und Methanol zweifach methyliert werden (Schema 34).

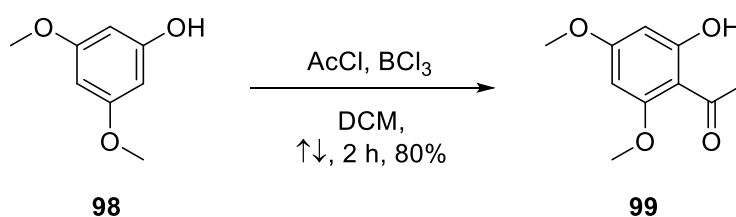


Schema 34: Reaktion von Phloroglucin (**93**) in Methanol und Schwefelsäure.

Die hohe Ausbeute des zweifach methylierten Produkts lässt sich dadurch erklären, dass sich bei jeder Methylierung die Elektronendichte am Aromaten erhöht und dieser dadurch deaktivierter vorliegt. Das erhaltene 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) wurde zunächst säulenchromatographisch gereinigt. Bei größeren Reaktionsansätzen zeigte sich, dass sich eine fraktionierte Vakuumdestillation für die Aufreinigung des Produkts eignet. Die Nebenprodukte lassen sich, durch die Siedepunkte von 168 °C für das einfach methylierte Phloroglucin **166** von 142 °C für das zweifach methylierte Phloroglucin **93** und von 135 °C für das dreifach methylierte Phloroglucin **167**, getrennt isolieren. Dadurch ist die Reaktion in der Ansatzgröße beliebig hochskalierbar. Beim größten Ansatz mit 80.0 g Phloroglucin (**93**, 634 mmol) konnten 81.2 g 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 527 mmol, 83%) erhalten werden. Die verwendete Synthese ist mit den eingesetzten Chemikalien kostengünstig und gut geeignet für die technische Anwendung.

5.1.2 Acetylierung von Dimethoxyphenol (98)

Das Acetophenon **99** wurde anfangs durch eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit Acetylchlorid und BCl_3 als Lewis-Säure unter Rückfluss in DCM erhalten (Schema 35).



Schema 35: Acetylierung von 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) mit BCl_3 .

Eine Alternative für die säulenchromatographische Aufreinigung der Synthese großer Mengen konnte nicht gefunden werden, sodass versucht wurde in darauffolgenden

Syntheseschritten eine Aufreinigung zu finden. Es ist deswegen sinnvoll Nebenprodukte die in Folgeschritten weiterreagieren könnten möglichst zu vermeiden.

Beim größten Ansatz wurden 78.8 g 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 522 mmol) mit 47 mL Acetylchlorid und 530 mL 1 M BCl_3 -Lösung umgesetzt. Da BCl_3 kostspielig, stark korrosiv und wasserempfindlich ist, ist die Verwendung großer Mengen problematisch. Der Austausch der Lewis-Säure für Multigramm-Ansätze zu AlCl_3 , welche zur üblichen und am meisten verwendeten Lewis-Säure für FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungen gehört,^[83] sollte dieses Problem beheben. Es zeigte sich jedoch, dass AlCl_3 als Nebenreaktion zur Demethylierung der o-Methoxygruppe neigt (**168**). Hinzu kommt, dass ebenfalls das doppelt acetylierte Phenol **169** entsteht. Der Austausch von AcCl zu Ac_2O erbrachte geringere einfache C-Acetylierung und erhöhte zweifache C-Acetylierung. Erhöhung der Äquivalenz von AlCl_3 erbrachte eine höhere Ausbeute des gewünschten Produkts mit etwas geringerer Menge demethylierten Nebenprodukts. Die zweifache Acetylierung ist jedoch durch die mögliche Teilnahme an Folgereaktionen ein Problem.

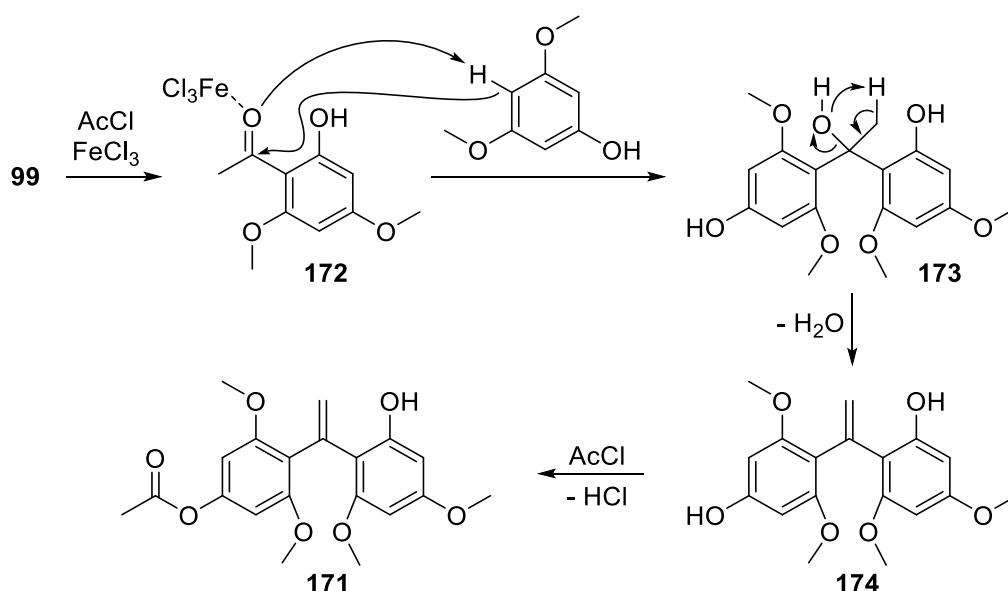
Tabelle 2: FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung verschiedener Lewis-Säuren.

#	LS	Äq.	AcX	Äq.	Temp.	Zeit	99	169	98	170	168	171
1	AlCl_3	1.0	AcCl	1.3	RT	18 h	37%	26%	23%	2%	12%	-
2	AlCl_3	2.0	Ac_2O	1.3	RT	18 h	19%	38%	21%	3%	19%	-
3	AlCl_3	4.0	AcCl	1.3	RT	18 h	72%	18%	1%	1%	9%	-
4	FeCl_3	0.4	AcCl	1.1	RT	2 h	40%	-	-	23%	-	3%
5	ZnCl_2	1.0	AcOH	1.0	100°C	2 h	-	-	6%	2%	1%	-
6	CuCl_2	1.0	AcCl	1.3	RT	18 h	11%	-	47%	30%	11%	-
7	SnCl_2	1.0	AcCl	1.3	RT	18 h	8%	-	67%	25%	-	-
8	ZnO	0.5	AcCl	1.0	RT	2 h	14%	-	-	27%	-	-
9	ZnO	0.08	AcCl	1.0	RT	18 h	18%	-	-	47%	-	-
11	ZnO	0.08	AcCl	1.0	150°C	3 h	42%	3%	32%	15%	9%	-
12	ZnO	0.08	AcCl	1.0	100°C	3 h	69%	4%	13%	14%	-	-

In der Tabelle 2 sind einige Reaktionsansätze mit verschiedenen Lewis-Säuren aufgeführt. Die Ausbeuten wurden durch ^1H -NMR-Analyse des Rohprodukts im Verhältnis der in der Tabelle angegebenen Produkte berechnet. FeCl_3 führte nur zu 40% Ausbeute des gewünschten Produkts. Nebenbei konnte ein Produkt in 3% Ausbeute isoliert werden, welches aus einer Tandem-FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung stammte (Schema 36).^[84] Einige Lewis-Säuren führten zur Demethylierung, wie AlCl_3 , ZnCl_2 und CuCl_2 .

[83] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1. Aufl., Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, S. 176.

[84] R. M. Roberts, A. M. El-Khawaga, S. Roengsumran, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3180–3183.



Schema 36: Tandem-FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 3,5-Dimethoxyphenol (**98**).

ZnCl₂ lieferte vermutlich durch Polymerisierung ein fast unlösliches Rohprodukt, aus dem nur geringe Mengen des Esters **170** und des demethylierten Acetophenons **168** zu isolieren waren. CuCl₂ und SnCl₂ führten nur zu einem geringen Umsatz des Edukts, während das Hauptprodukt der Ester **170** war. Als geeignetste Lewis-Säure für diese Reaktion erwies sich ZnO. Bei einer Temperatur von 100 °C lieferten Reaktionen nach 3 h Ausbeuten von bis zu 69%. Auf Raumtemp. entstand als Hauptprodukt der Ester **170** und bei höheren Temperaturen trat die Demethylierung einer Methoxygruppe ein. Ein Vorteil der Reaktion mit ZnO ist, dass es katalytisch eingesetzt werden kann und kein Lösungsmittel erforderlich ist. Die zweifache C-Acetylierung ist mit 4% Ausbeute nur geringfügig eingetreten. Durch ¹H-NMR-Analyse vor und nach der Aufarbeitung konnte ausgeschlossen werden, dass sich die Ausbeute verringert oder sich die Verhältnisse der Produkte ändern. Leider ließ sich diese Methode wegen mangelnder Reproduzierbarkeit nicht weiterentwickeln. Es kam zu stark unterschiedlichen Produktverhältnissen und unterschiedlichen Ausbeuten.

Für weitere Untersuchungen der Reaktion wurde eine GC-MS Analyse von allen Ansätzen der in der Tabelle 2 erhaltenen Rohprodukte angefertigt (Tabelle 3). Dabei zeigte sich, dass nicht nur die in der Tabelle 2 genannten Produkte entstehen, sondern weit mehr. Es ist zu sehen dass das Acetophenon (**99**, Signal f) in allen Reaktionsansätzen entsteht. Das Edukt (**98**, Signal b) der Reaktion und der Ester (**170**, Signal e) sind ebenfalls bei fast allen Ansätzen wiederzufinden. Die doppelte Acetylierung (**169**, Signal m) taucht vor allem bei Ansätzen mit AlCl₃ auf, geringfügig auch bei den Reaktionen mit ZnO. Das Tandem-FRIEDEL-CRAFTS-Produkt (**171**, Signal r), sowie weitere Dimere bzw. größere Moleküle entstehen beim Einsatz von FeCl₃ als Lewis-Säure. CuCl₂ ist in der Lage teils chlorierte Verbindungen entstehen zu lassen.

Tabelle 3: GC-MS Analyse der Acetylierungsreaktionen. Zahlen geben die Reaktionsansätze wieder. Buchstaben stehen für Signale. Schwarze Werte sind die Retentionszeiten in Minuten der Hauptsignale der Messung, graue Werte sind schwache Signale.

#	LA	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u
1	AlCl ₃		14.2			15.0	16.7			17.9		18.0		20.3								
2	AlCl ₃	13.5	14.2				16.6	16.9		17.9	17.8	17.9		20.3								
3	AlCl ₃	13.5					16.6				17.8		18.5	20.2								
4	FeCl ₃		14.2			14.9	16.5			17.9		18.0						24.7	25.5	26.2	26.4	27.0
5	ZnCl ₂	13.5	14.2		14.9	15.0	16.6								24.0	24.4	24.5	24.8				
6	CuCl ₂	13.5	14.2	14.6	14.9	15.0	16.6	17.1	17.3	17.9						24.5	24.6					
7	SnCl ₂	13.5	14.2		14.9	15.1	16.6			17.9												
8	ZnO	13.4	14.1		14.8	15.0	16.6			17.9	17.8	17.9										
9	ZnO	13.5	14.2			15.1	16.6			17.9	17.9	18.0										
11	ZnO	13.4	14.1		14.8	15.0	16.6			17.8	17.8		18.5									
12	ZnO	13.5	14.2			15.0	16.7				17.8		18.5									
Summen- formel	C ₉ H ₁₂ O ₃	C ₈ H ₁₀ O ₃	C ₈ H ₉ Cl O ₃	C ₉ H ₁₂ O ₃	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	C ₈ H ₉ Cl O ₃	C ₁₀ H ₁₁ Cl O ₄	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	C ₁₂ H ₁₄ O ₅	C ₁₁ H ₁₂ O ₅	C ₁₂ H ₁₄ O ₅	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	C ₁₇ H ₂₄ O ₈
	DBÄ	4	4	4	4	5	5	4	5	5	5	6	6	6	8	8	8	10	10	10	10	6

Die aus der GC-MS-Analyse erhaltenen Massen mitsamt Doppelbindungsäquivalente führen zu den in Abbildung 17 vorgeschlagenen Verbindungen, wobei die Verbindungen der Signale b, e, f, m und r mittels NMR-Analyse bestätigt werden konnten.

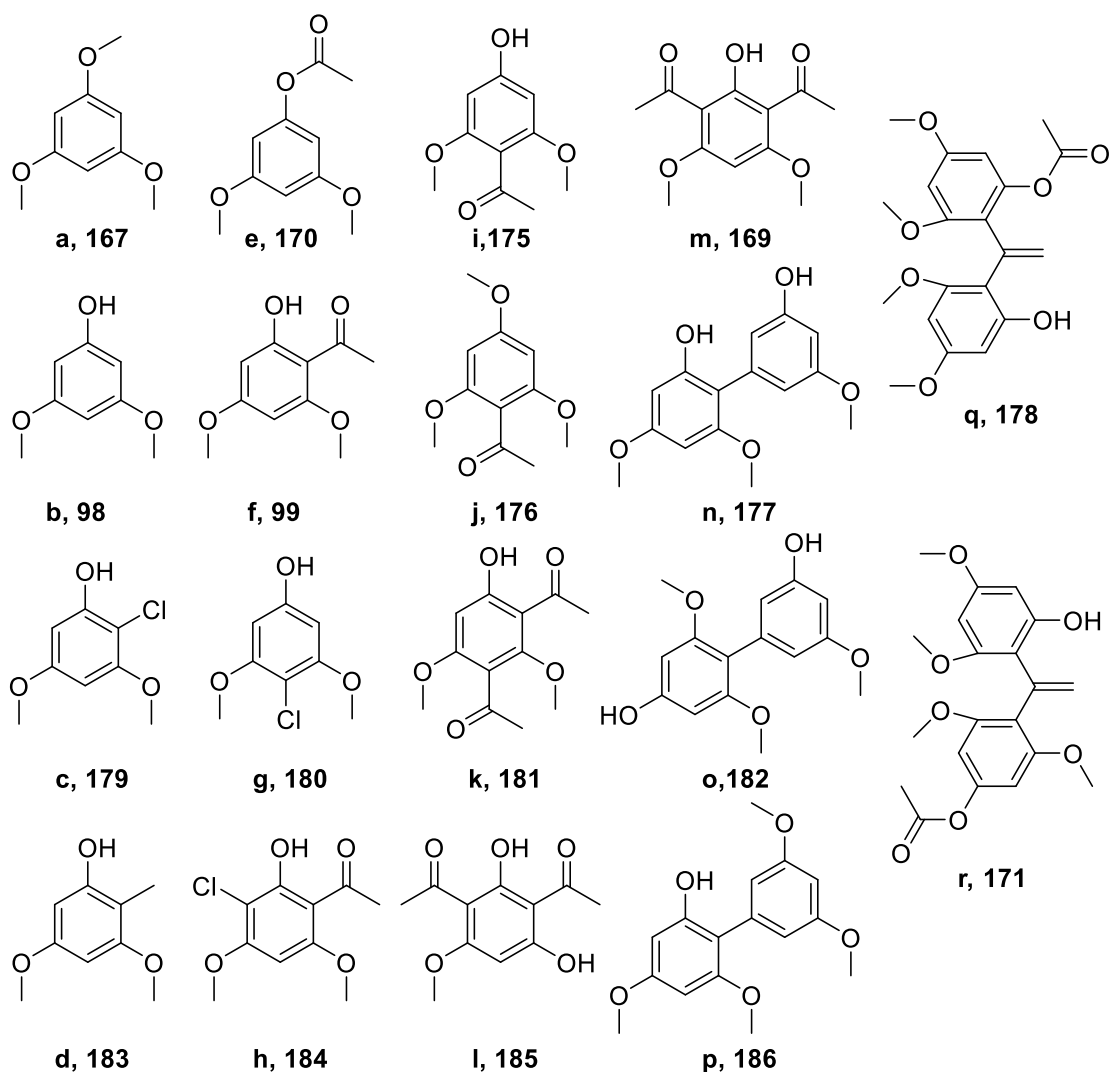


Abbildung 17: Vorschlag der Verbindungen der GC-MS Analyse.

Auf der Suche nach weiteren Alternativen fiel eine Kombination aus Phosphorpentoxid und Kieselgel (Gewichtsverhältnis 1:1) in Essigsäure auf, die Aromaten aus Phenolestern acyliert^[85] und Carboxylsäuren an Aromaten acylieren kann.^[86] Es wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet, die in Tabelle 4 aufgeführt sind. Allgemein eignet sich die Reaktion bei hohen Temperaturen, da bei Raumtemp. hauptsächlich eine Veresterung bzw. O-Acetylierung stattfindet. Das P_2O_5/SiO_2 -Gemisch ist reaktiver, als der alleinige Einsatz von P_2O_5 , was aufgrund der Dispersion von P_2O_5 auf der Oberfläche des Kieselgels liegen könnte. Reaktionen ohne Kieselgel benötigten immer eine höhere Reaktionszeit. Reaktionszeiten unter 3 h führten zu niedrigen Ausbeuten, wobei meist der Ester **170** Hauptprodukt ist. Sowohl bei 0.8 Äq. als auch bei 4.0 Äq. P_2O_5/SiO_2 -Reagenz wurden über 70% Ausbeute erhalten, sodass kein genauer Einfluss der verwendeten Äquivalente zu erkennen ist.

[85] H. Eshghi, M. Rafie, Z. Gordi, M. Bohloli, *J. Chem. Research (S)* **2003**, 12, 763–764.

[86] A. Zarei, A. R. Hajipour, L. Khazdooz, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6715–6719.

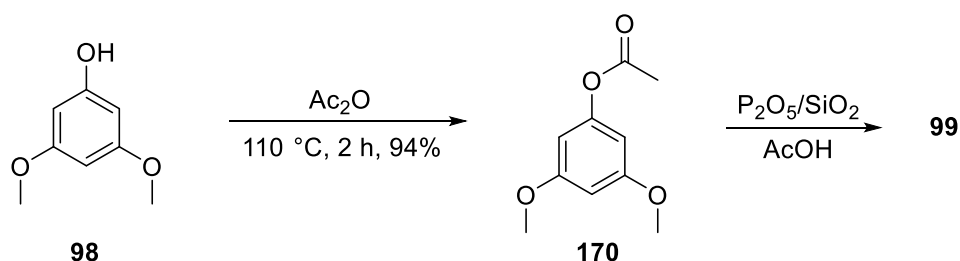
Tabelle 4: Acetylierung mit P_2O_5 und SiO_2 in AcOH, sortiert nach Ausbeute an Acetophenon **99**.

#	P_2O_5	SiO_2	Temperatur	Zeit	99	169	170	98	187
1	0.8	0.8	120 °C	3 h	75%	7%	-	17%	-
2	4.0	4.0	120 °C	24 h	74%	-	26%	-	-
3	1.2	1.2	120 °C	3 h	70%	1%	26%	1%	3%
4	1.1	-	120 °C	20 h	63%	7%	28%	-	2%
5	1.2	1.2	120 °C	3 h	63%	1%	32%	2%	2%
6	0.9	0.9	120 °C	23 h	56%	-	37%	8%	-
7	1.2	1.2	120 °C	2 h	53%	3%	40%	-	4%
8	2.0	2.0	120 °C	1 h	51%	11%	25%	-	13%
9	1.1	1.1	120 °C	2 h	46%	1%	49%	2%	2%
10	4.0	4.0	120 °C	3 h	44%	15%	16%	-	25%
11	0.8	1.8	120 °C	2,5 h	33%	-	62%	5%	-
12	0.9	0.5	120 °C	1 h	32%	3%	59%	1%	6%
13	0.9	0.9	120 °C	1 h	32%	1%	62%	2%	2%
14	0.8	1.4	120 °C	1 h	22%	-	73%	5%	-
15	1.4	1.4	RT	2 h	13%	3%	70%	8%	7%
16	1.0	1.0	RT	10 d	11%	-	80%	9%	-

Es wurden Ausbeuten von bis zu 75% vom Acetophenon **99** erhalten. Der C-acetylierte Ester **187** wird unter den Bedingungen der Folgereaktion verseift, sodass dieser effektiv zur Produktausbeute der Gesamtsynthese gewertet werden kann. Ebenso verhält sich der Ester **170**, welcher im Folgeschritt zu 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) verseift. Je nach technischer Anwendung ist eine Extraktion der aufgearbeiteten Reaktionslösung sowohl mit DCM als auch mit Ethylacetat möglich.

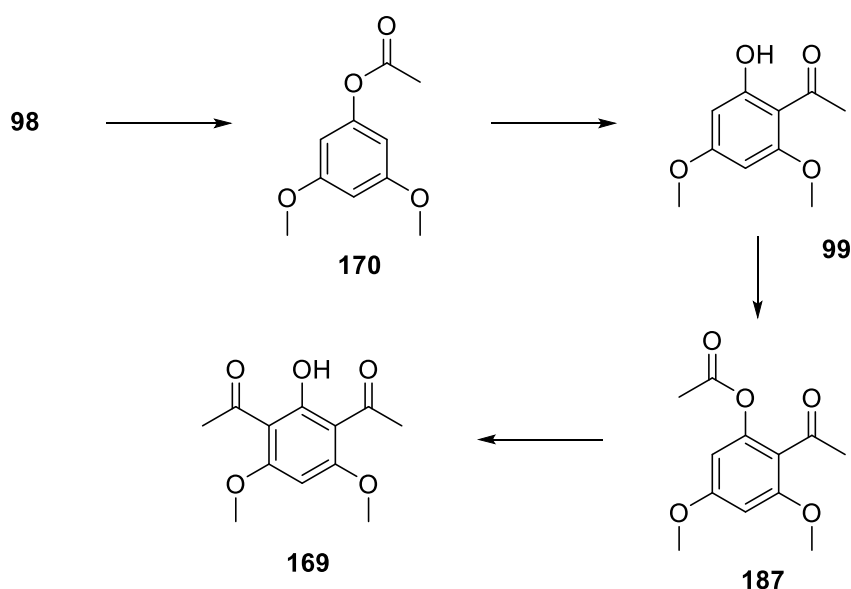
Phosphorpentoxid wurde vor der Reaktion mit Kieselgel vermengt, um ein preiswertes, umweltfreundliches und nicht-korrosives Reagenz zu erhalten. Mit Essigsäure als Lösungsmittel ist diese Acetylierung eine sehr kostengünstige Variante. Das P_2O_5/SiO_2 -Gemisch lässt sich durch Abfiltrieren leicht entfernen und das Filtrat kann ebenfalls direkt in der Folgereaktion eingesetzt werden, sodass diese Reaktion für technische Zwecke gut geeignet ist. Neben dem Acetophenon **99** und dessen Ester **187** reagieren 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) und der Ester **170** in der Folgereaktion nicht und werden bei der Aufarbeitung in die wässrige Phase gedrängt. Dadurch können überschüssige Mengen als Edukt der Acetylierung wieder zur Verfügung gestellt werden.

Gezielte Synthese zum Ester **170** durch Reaktion von Dimethoxyphenol **98** in Ac_2O und anschließende Acetylierung unter P_2O_5/SiO_2 -Bedingungen zeigte, dass unter den P_2O_5/SiO_2 -Bedingungen nicht nur eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung, sondern auch eine FRIES-Umlagerung stattfinden muss (Schema 37).



Schema 37: Synthese des Esters **170** mit folgender FRIES-Umlagerung unter $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ -Bedingungen.

Das Produkt dieser Reaktion war unter anderem auch das Acetophenon **99**. Also ist der Ablauf der Reaktion nach Schema 38 zu erklären.

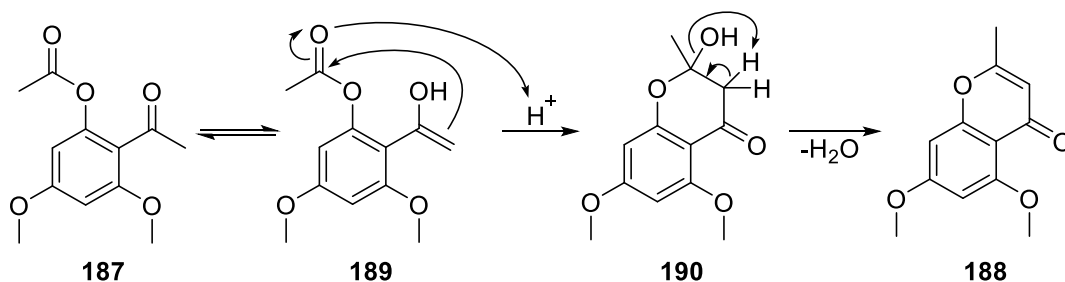


Schema 38: Abfolge der Produktbildung durch FRIES-Umlagerung in der $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ -Reaktion.

Untersuchungen von KOBAYASHI zeigten, dass katalytische Mengen $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ sowohl FRIES-Verschiebungen, als auch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierungen begünstigen könnten.^[87] Es hat sich aber dadurch bei dieser Reaktion keine Auswirkung auf die Ausbeute oder auf das Ausbeutenverhältnis gezeigt.

Ein weiteres Nebenprodukt der $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ -Reaktion, welches bei DC-Analysen durch starke Fluoreszenz auffiel, ist das Isocumarin **188**, welches womöglich durch intramolekularen nukleophilen Angriff am Carbonyl-Kohlenstoff des Acetophenon **187** über den Alkohol **189** gebildet und anschließend durch Dehydratisierung erhalten wird (Schema 39).

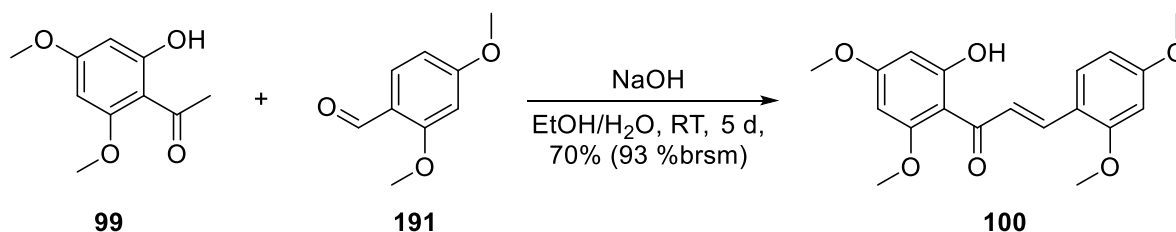
[87] S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15–27.



Schema 39: Bildung eines Isocoumarins bei der Acetylierung.

5.1.3 Aldolkondensation des Acetophenons **99** mit Benzaldehyd **191**

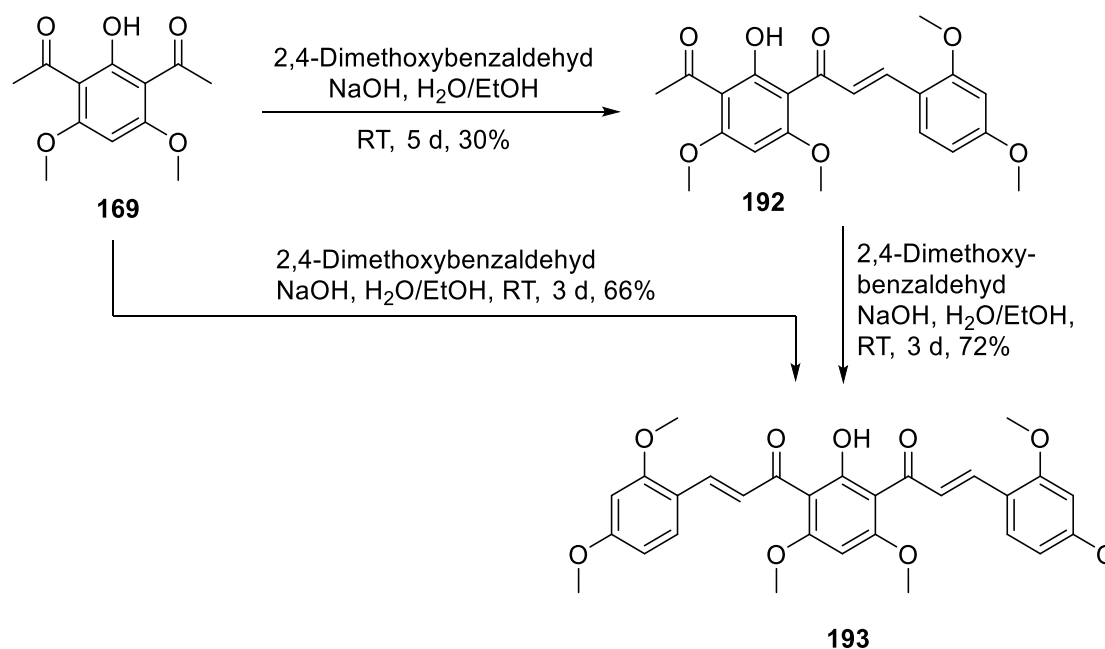
Das Chalkon **100** ist synthetisch erreichbar über eine Aldolkondensation des Acetophenons **99** mit Benzaldehyd **191** unter basischen Bedingungen. Die Reaktion wurde in einem Ethanol/Wasser-Gemisch (2:1) durchgeführt (Schema 40).



Schema 40: Aldolkondensation zum Chalkon **100**.

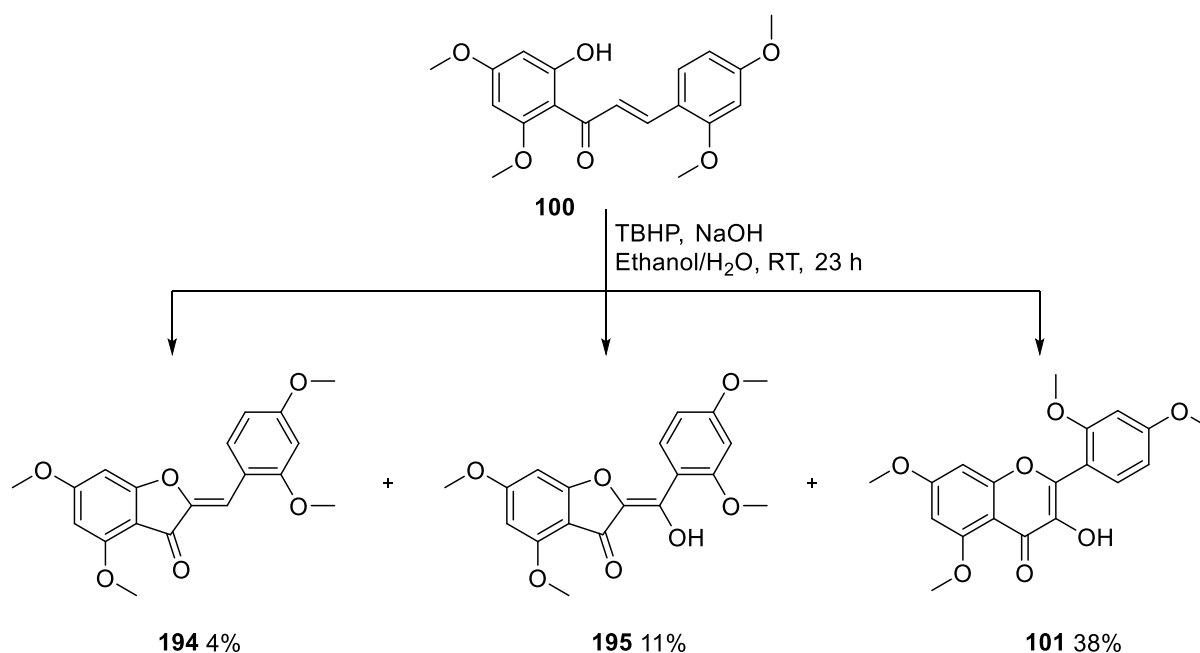
Die Reaktion kann mit dem Rohprodukt der Acetylierung durchgeführt werden. Im größten Ansatz wurden hierbei 80 g Rohprodukt (ca. 407 mmol) zu 75 g Chalkon **100** (217 mmol, 54%) umgesetzt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Aufreinigung für die Folgereaktion eingesetzt werden, wenn der Aldehyd **191** bei der Aufarbeitung komplett abgetrennt wurde. Manchmal war hierbei eine Umkristallisation in Ethylacetat notwendig, das Chalkon **100** bildet quadratische Kristalle, während der Aldehyd in Lösung verbleibt. Bleibt zu viel Aldehyd im Rohprodukt übrig, ist eine Isolation des Morins am Ende aus unbekannten Gründen nicht mehr möglich.

Dass bei der Acetylierungsreaktion die Bildung des doppelt C-acetylierten Acetophenons **169** verhindert werden sollte, zeigt sich bei Verwendung des Acetophenons **169** als Edukt der Aldolkondensation. Es reagierte bei gleicher Reaktionszeit und -bedingungen zum Acetylchalkon **192** in 30% Ausbeute, welches nach einigen Tagen und erneuter Aldehydzugabe zum Dichalkon **193** reagierte. Bei doppelter Äquivalenz vom Aldehyd **191** entsteht das Dichalkon **193** sogar bereits nach 3 Tagen in 66% Ausbeute (Schema 41).

Schema 41: Aldolkondensation des Nebenprodukts **169**.

5.1.4 Cyclisierung des Chalkons **100**

Die Cyclisierung des Chalkons **100** erfolgt über eine ALGAR-FLYNN-OYAMADA (AFO)-Reaktion. Dabei wird ein Hydroperoxid unter basischen Bedingungen benötigt. Es entsteht das Flavonol **101** und als Nebenprodukte Auron **194** und Auronol **195** (Schema 42).

Schema 42: ALGAR-FLYNN-OYAMADA Reaktion mit Chalkon **100**.

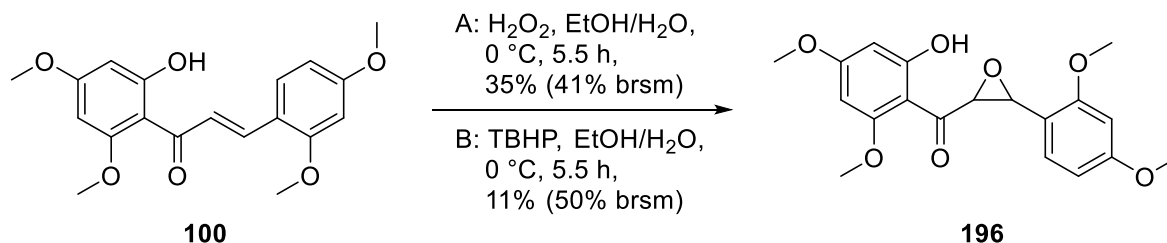
Im größten Ansatz der AFO-Reaktion wurden 52 g Chalkon (ca. 151 mmol) als Rohprodukt der Vorreaktion mit 295 mL *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (TBHP) umgesetzt. Dabei konnten 22.4 g Flavonol **101** (62.5 mmol, 41%) erhalten werden. Vor der Neutralisation sollte der Großteil des Ethanols im Vakuum entfernen werden, um die Phasentrennung bei der anschließenden Extraktion zu verbessern. Die Neutralisation der Reaktionslösung kann ebenfalls mit konzentrierter Salzsäure erfolgen, um die Menge an Lösungsmittelabfall zu verringern. Je nach technischer Anwendung ist eine Extraktion der aufgearbeiteten Reaktionslösung sowohl mit DCM als auch mit Ethylacetat möglich. Es wurden Variationen in Äquivalenz, Reaktionsdauer und Reaktionszeit für die AFO-Reaktion untersucht, um die Ausbeutenverhältnisse zu verbessern (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verschiedene Ansätze der Cyclisierung. U = Harnstoff*H₂O₂, H = H₂O₂, T = TBHP.

#	Äq. Base	Äq. Peroxid	Reaktionszeit	Temp.	101	194	195	196
1	15	10 T	23 h	RT	38%	4%	11%	-
2	15	10 T	6 h + 23 h	0 °C – RT	33%	7%	9%	-
3	9	10 U	43 h	90 °C	27%	-	-	-
4	10	10 T	22 h	RT	26%	-	12%	-
5	15	10 H	24 h	90 °C	25%	22%	-	-
6	15	10 H	24 h	RT	24%	23%	-	-
7	15	10 H	48 h	RT	20%	-	-	6%
8	9	5 U	2 h	90 °C, 300 W	24%	-	-	-
9	7	10 U	72 h	RT	21%	-	-	-
10	9	3 U	21 h	90 °C	19%	-	-	-
11	1	2 U	15 d	RT	12%	-	-	-
12	5	10 T	5 d	RT	3%	-	-	-
13	3	2 U	5 d	RT	<1%	-	-	-
14	15	12 H	6 h	0 °C	-	-	-	35%
15	15	12 T	5,5 h	0 °C	-	-	-	11%
16	8	1 U	0.5 h	RT	-	23%	-	-
17	2	1 U	0.5 h	0 °C	-	37%	-	-
18	15	10 T	7 h	90 °C	-	-	-	-

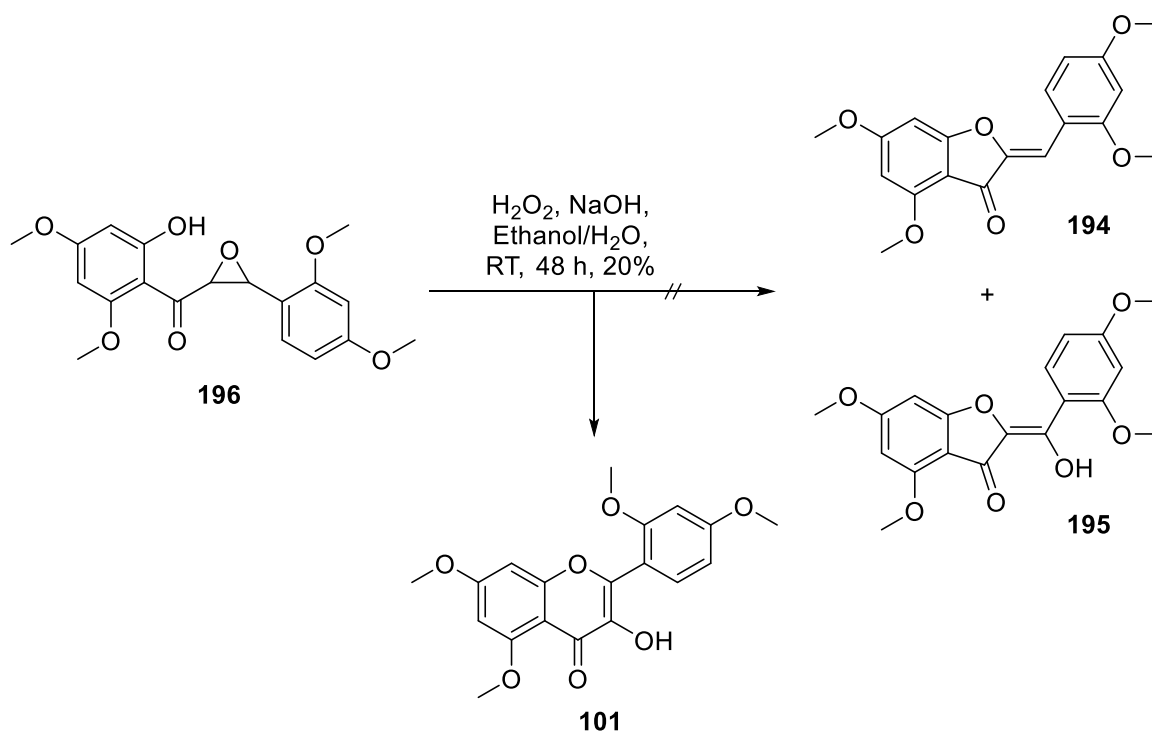
Untersuchungen zeigten, dass bei lösungsmittelfreien Versuchen und kurzen Reaktionszeiten sich nur das Auron **194** bildet. Die Erhöhung der Äquivalente, sowohl vom Peroxid als auch von der Base, erhöht die Ausbeute. Eine längere Reaktionszeit als 2 Tage verringert die Ausbeute. Bei Reaktionszeiten von 5 Tagen zersetzten sich sogar die entstandenen Produkte fast vollständig. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur verändert die Ausbeute bei Einsatz von H₂O₂ nicht, während bei TBHP sich das Produkt, welches per DC-Analyse nachgewiesen werden konnte, sich bereits nach 7 h zersetzt. Die Ausbeute ist allgemein bei der Verwendung von TBHP höher als bei H₂O₂. Dabei fällt auf, dass sich das Ausbeutenverhältnis vom Auron **194** zum Auronol **195** verändert. Während bei H₂O₂ als Nebenprodukt vor allem das Auron **194** entsteht, bildet sich bei TBHP mehr Auronol **195** als Auron **194**.

In Arbeiten von BŁAŻEJOWSKI et al. wurde behauptet, dass sich Epoxide nicht unter AFO-Bedingungen formen könnten, da unter diesen basischen Bedingungen eine Interaktion zwischen zwei negativ geladenen Reaktionspartnern, dem Chalkon-Anion und dem Hydroperoxid-Anion, unwahrscheinlich ist.^[58] Allerdings bildete sich bei 0 °C aus dem Chalkon **100** kein Cyclisierungsprodukt mehr, sondern Epoxid **196** (Schema 43). Dabei scheint H₂O₂ das Epoxid effektiver zu bilden, da die Ausbeute dreifach höher ist als beim Einsatz von TBHP.



Schema 43: AFO-Bedingungen am Chalkon **100** bei 0 °C.

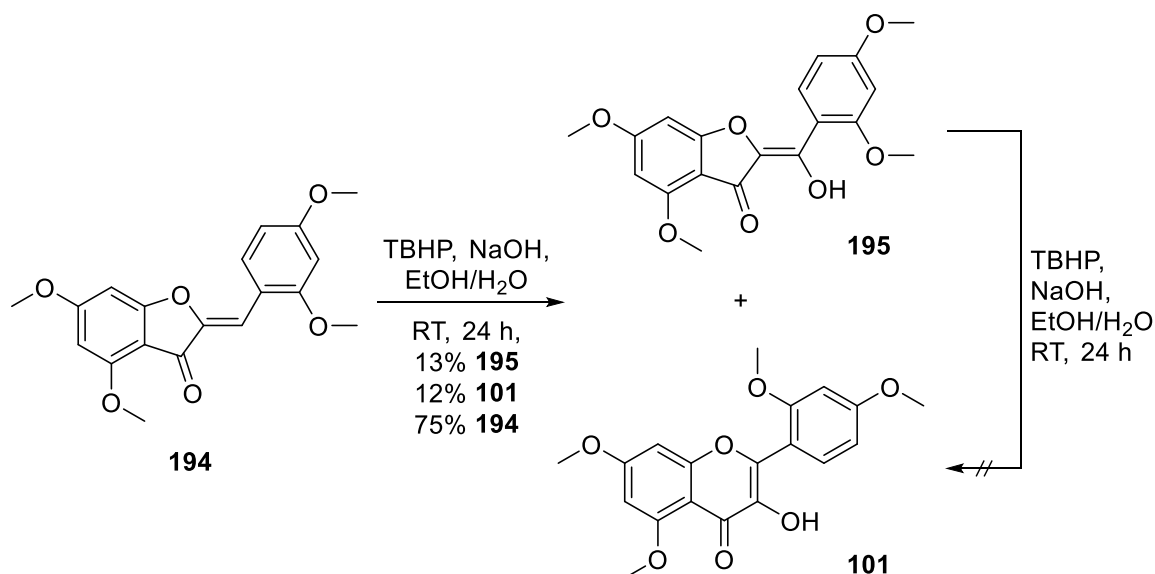
Der Mechanismus der AFO-Reaktion ist noch unbekannt. Es gibt lediglich Vermutungen aus verschiedenen Experimenten an Chalkonen. Laut O'SULLIVAN et al. bildet sich ausgehend vom Epoxid aus 6'-Methoxy- oder 6'-Methyl-substituierten Chalkonen favorisiert ein Auron. Dies wurde bei Reaktionen von Chalkonen mit einer Tosyl-geschützten Hydroxygruppe untersucht.^[60] Anhand der durchgeführten Reaktion aus Schema 44 kann die Aussage widerlegt werden. Es handelt sich ebenfalls um ein 6'-Methoxychalkon, welches bei der Reaktion kein Auron lieferte. Es wurde nur das Flavonol **101** erhalten ohne jegliche Anzeichen weiterer Nebenprodukte. Die getroffene Aussage ist also nicht allgemein für alle 6'-Methoxy- oder 6'-Methyl-substituierten Chalkone gültig.



Schema 44: Reaktion des Epoxids **196** unter AFO-Bedingungen.

Es wurde versucht den Vorteil auszunutzen, dass in diesem Fall nur das Epoxid entsteht, welches ohne Nebenprodukte einzig zum Flavonol reagiert (Tabelle 5: Eintrag 17). Jedoch ist der Umsatz bei einer Reaktion, die erst 6 h bei 0 °C und anschließend 23 h bei Raumtemp. gerührt wird, sehr gering. Auch das Isolieren des Epoxids und Folgereaktion zum Flavonol **101** war mit 7% Ausbeute über 2 Stufen weit unter der Ausbeute bei direkter Umwandlung bei Raumtemp. aus dem Chalkon. Auch wenn die Reaktion weniger Nebenprodukte liefert, ist die geringere Ausbeute nicht vertretbar.

Weitere Untersuchungen zur Oxidation des Aurons **194** nach AFO-Bedingungen ergaben interessante Produkte. Offensichtlich führt die Oxidation zum einen zur Hydroxylierung des Aurons, zum anderen führt es zur Umlagerung in das Flavonol **101**. Wenn das Auronol **195** den AFO-Bedingungen ausgesetzt wird, findet keine weitere Reaktion statt (Schema 45). Das bedeutet, dass das Auronol im Mechanismus einer AFO-Reaktion nicht auf dem Weg zum Flavonol liegt, sondern ein nicht weiter umsetzbares Nebenprodukt bildet.



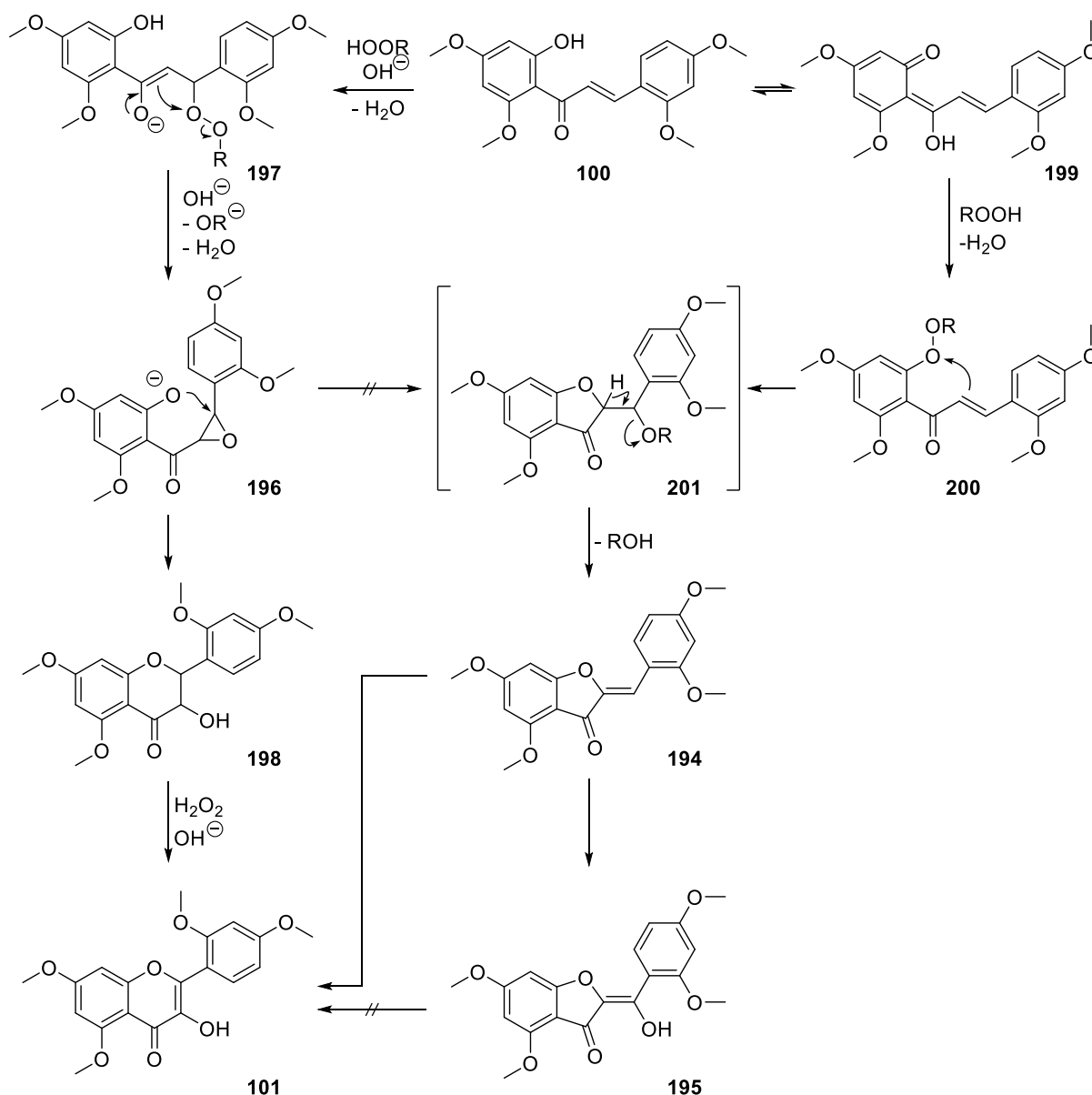
Schema 45: Umwandlung des Aurons **194** in Auronol **195** und Flavonol **101**.

Diese Erkenntnisse ergründeten den Mechanismus der AFO-Reaktion jedoch nicht vollständig. Aus den Untersuchungen konnten folgende mechanistische Schritte postuliert werden:

Es wird zuerst das Enolat **197** durch nukleophilen Angriff des Peroxid-Anions in β -Position des Chalkon **100** gebildet. Unter Abspaltung vom Hydroxidion entsteht das Epoxid **196**, wie bei der WEITZ-SCHEFFER-Epoxidierung.^[88] Intramolekularer Angriff vom negativ geladenen 2'-Sauerstoff erfolgt auf das Epoxid nicht in α -, sondern in β -Position, um Flavanonol **198** zu bilden. Oxidation durch ein weiteres Peroxid bildet Flavonol **101**. Alternativ könnte Chalkon **100** im Gleichgewicht mit dem Tautomer **199** liegen. Daraufhin kann ein Peroxid-Ion am Carbonyl-Kohlenstoff nukleophil angreifen. Nach Umlagerung der Doppelbindung bildet sich ein Fünfring. Dieses hypothetische hydroxylierte Auron **201** ist instabil und eliminiert

[88] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2327–2344.

Wasser (bzw. ROH),^[89] sodass Auron **194** entsteht. Es kann daraufhin oxidativ zum Auronol **195** reagieren oder oxidativ zum Flavonol **101** umlagern (Schema 46). Der Weg über die Epoxidierung sollte bevorzugt stattfinden, da Reaktionen vom Auron **194** zum Flavonol **101** eine geringere Ausbeute liefern als Reaktionen vom Epoxid **196**.

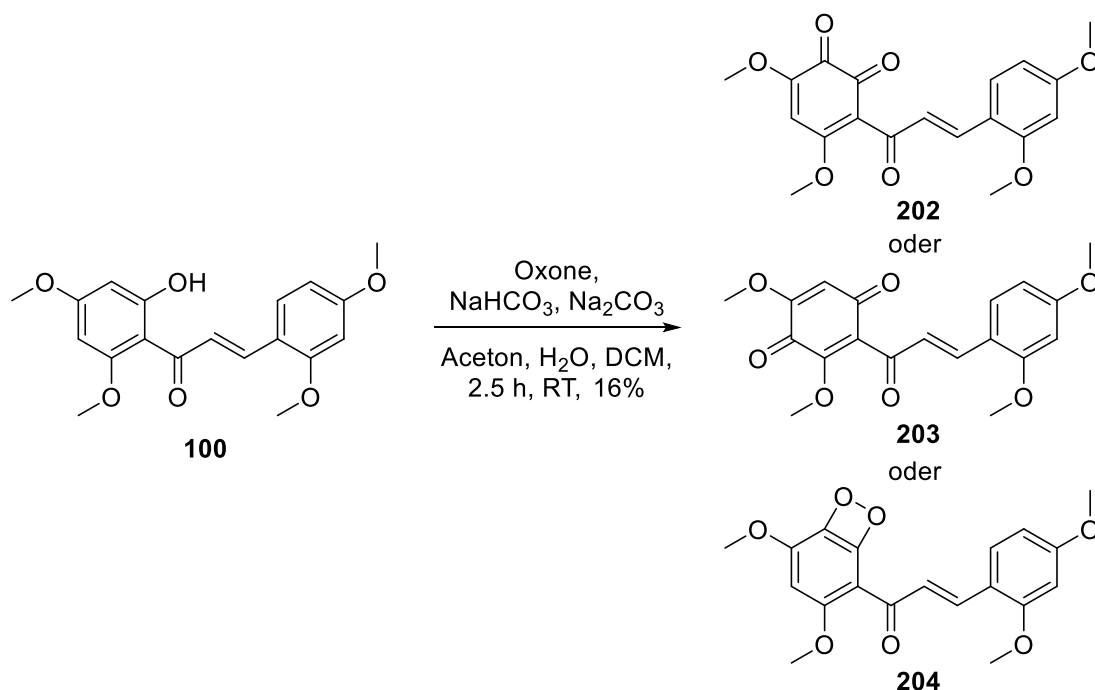


Schema 46: Postulierter Mechanismus für die AFO-Reaktion am Chalkon **100**.

Es wurde nach weiteren Alternativen für Reagenzien gesucht, um eine AFO-Reaktion durchzuführen oder zumindest eine Cyclisierung zu erhalten. Die typischen Bedingungen mit H_2O_2 lieferten eine geringere Ausbeute als mit TBHP. Der Einsatz eines H_2O_2 *Harnstoff-Komplexes ist zwar sicherer in der Anwendung, vor allem für Multigramm-Reaktionen, verhält sich aber gleich wie das reine H_2O_2 . Aus der Reaktion vom Chalkon **100** mit TFDO, *m*CPBA, Hydrazin und Hydroxylamin trat Zersetzung ein bzw. konnte kein Produkt isoliert werden. Bei der Reaktion mit TEMPO mit O_2 und Oxone[®] ohne Aceton-Zugabe trat keine Reaktion ein. Eine Besonderheit lieferte die Reaktion mit DMDO. Aus der

[89] J. Gripenberg, *Acta Chem. Scand.* **1953**, 7, 1323–1330.

Reaktion in der DMDO aus Oxone[®] und Aceton *in situ* gebildet wurde, ließ sich ein stark färbender roter Feststoff isolieren. Bei der Verbindung wurde nicht wie üblich die elektronenarme Doppelbindung angegriffen, sondern der Aromat selbst, sodass eine Verbindung mit noch intakter α,β -ungesättigter Ketofunktion entstand. Die Konfiguration des A-Rings und der Doppelbindung war durch die $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-NMR-Experimente aufklärbar und entspricht denen der strukturähnlichen Chalkone. Der B-Ring ließ sich hingegen auch mit 2D-NMR-Daten nicht eindeutig aufklären. Das Problem ist, dass sich im B-Ring nur ein Proton befindet und somit nur wenige Korrelationen zur Strukturaufklärung vorhanden sind. Die Doppelbindungsprotonen sind durch die Ketofunktion zu weit entfernt, um Aufschluss auf den B-Ring zu geben. Es ist lediglich eine $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Korrelation zum 1'-Kohlenstoff-Atom zu sehen. Da die Masse aus der HRMS-Analyse auf $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$ berechnet werden konnte, bleiben für den B-Ring außer dem Proton und der zwei Methoxygruppen noch zwei Sauerstoffe übrig. Diese könnten entweder als *o*-Benzochinon **202** nebeneinander, als *p*-Benzochinon **203** gegenüber oder als Benzodioxetan **204** als Vierring verbunden vorliegen (Schema 47).



Schema 47: Reaktion des Chalkons **100** mit DMDO.

Die $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Korrelationen des Protons am B-Ring führt zu sechs Kohlenstoff Atomen, wovon fünf im Ring sein müssen und eins zum Carbonyl-Kohlenstoff reicht. Im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-Experiment ist das sechste Kohlenstoff-Atom des Rings zu finden, sodass die Verschiebungen der Kohlenstoffatome im B-Ring 186.0, 177.8, 157.1, 152.6, 123.2 und 107.1 ppm betragen (Abbildung 18, Abbildung 19).

Buxifoliadin, wobei die Differenzen vor allem bei C-3 = 156.43 ppm ($\Delta = -17.47$ ppm) und C-4 = 146.38 ppm ($\Delta = -36.62$) lagen. Als *p*-Benzochinon wurden die entsprechenden Carbonyl-Kohlenstoffe mit 181.64 ppm ($\Delta = -1.36$ ppm) und 175.17 ppm ($\Delta = +1.27$ ppm) berechnet und hatten somit die geringste Differenz in den Verschiebungen.^[91]

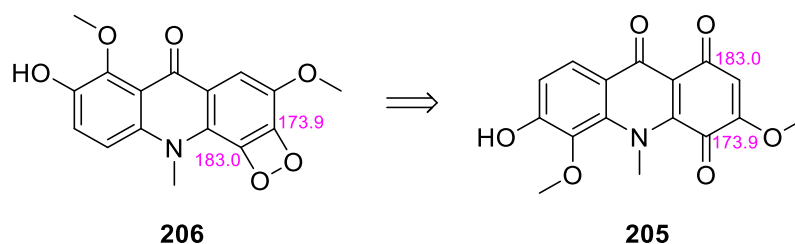


Abbildung 20: Angenommene Struktur von Buxifoliadin (**206**) und nachträglich zum *p*-Benzochinon **205** korrigierte Struktur.

In der Literatur konnten kleinere organische Verbindungen mit Dioxetan-Funktion synthetisiert werden, aber diese sind relativ instabil. Eine detaillierte Studie von Dioxetanen auf Adamantylidenadamantenen, wie in Verbindung **207**, wurde beispielsweise von ANDO et al. durchgeführt (Abbildung 21).^[92] Ob überhaupt eine solche Struktur in Naturstoffen vorkommt, ist fraglich. Es ist also höchst unwahrscheinlich, dass beim Produkt der Reaktion eine Benzodioxetan-Struktur vorliegt.

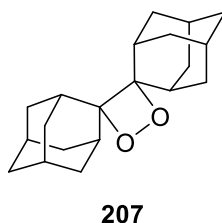


Abbildung 21: Ein Dioxetan am Adamantylidenadamantengerüst.

Diese Schlussfolgerung wurde von der Berechnung der ^{13}C -NMR-Spektren (B3LYP/6-31G(d)) der drei Verbindungen bestätigt. Die berechneten Kohlenstoff-Signale sind verglichen mit den experimentell erhaltenen Daten in Tabelle 6 sichtbar. Der Vergleich mit dem experimentellen Datensatz zeigt ebenfalls, dass das Benzodioxetan **204** keine so hoch verschobenen Kohlenstoff-Signale im oxidierten Ring vorweist. Dadurch ist hier die Gesamtdifferenz der Verschiebungen ebenfalls am höchsten. Die berechneten Signale des *o*-Benzochinons weichen vor allem bei Position 6 und 15 stark von den experimentellen Ergebnissen ab (Abbildung 22). Die geringste Abweichung besitzt das *p*-Benzochinon.

[91] A. G. Kutateladze, T. Holt, D. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7575–7586.

[92] Y. Kabe, T. Takata, K. Ueno, W. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8174–8180.

Tabelle 6: Vergleich berechneter Verschiebungen in ppm mit den experimentell erhaltenen Daten.

Position	Experimentell	204	Δ	202	Δ	203	Δ
4	55.4	53.7	-1.7	53.6	-1.8	53.7	-1.7
2	55.6	53.5	-2.1	63.4	7.8	62.9	7.3
3	56.6	53.5	-3.1	54.1	-2.5	60.0	3.4
1	60.4	53.2	-7.2	54.1	-6.3	59.9	-0.5
6	98.3	100.2	1.9	112.6	14.3	112.6	14.3
8	105.7	101.6	-4.1	106.0	0.3	106.3	0.6
16	107.1	86.9	-20.2	98.3	-8.8	115.0	7.9
10	116.0	118.4	2.4	123.2	7.2	122.8	6.8
14	123.2	109.4	-13.8	120.0	-3.2	128.3	5.1
12	126.4	129.8	3.4	125.8	-0.6	126.0	-0.4
9	131.0	136.2	5.2	127.9	-3.1	128.2	-2.8
11	143.2	144.3	1.1	141.4	-1.8	142.3	-0.9
15	152.6	151.9	-0.7	167.4	14.8	151.2	-1.4
17	157.1	139.1	-18.0	152.6	-4.5	155.1	-2.0
5	160.4	158.8	-1.6	161.2	0.8	161.0	0.6
7	163.9	159.3	-4.6	160.0	-3.9	160.4	-3.5
18	177.8	134.6	-43.2	177.3	-0.5	188.3	10.5
19	186.0	158.5	-27.5	175.6	-10.4	190.0	4.0
13	192.2	189.1	-3.1	191.1	-1.1	191.9	-0.3
Gesamtdifferenz			164.9		93.7		74.0

Im Vergleich mit Literaturdaten ist beispielsweise *p*-Benzochinon **208** mit Verschiebungen von 185.9, 175.6, 156.3, 106.4, 55.5 ppm^[93] zeigt sich im Gegensatz zum *o*-Benzochinon **209** mit Verschiebungen der Carbonyl-Signale von 179.0 und 178.7 ppm,^[94] dass die Differenz in der Verschiebung wie bei den experimentellen Daten um ca. 10 ppm beträgt (Abbildung 23). Ein weiterer Grund für die Bildung eines *p*-Benzochinons der Oxidationsreaktion.

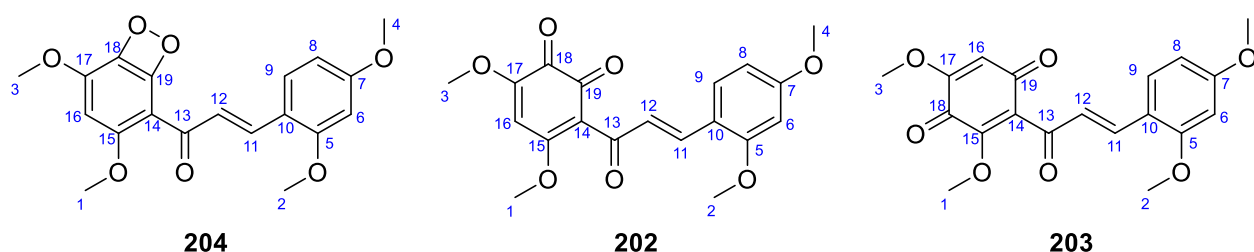


Abbildung 22: Strukturen der Produkte der Oxidation mit DMDO mit Positionsangabe.

[93] Y.-Y. Jiang, L. Yan, H.-Z. Yu, Q. Zhang, Y. Fu, *ACS Catal.* **2016**, 6, 4399–4410.[94] Z. Huang, J.-P. Lumb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11543–11547.

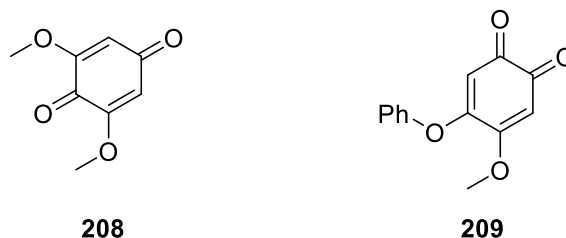


Abbildung 23: Vergleichsstrukturen von bekannten *o*- und *p*-Benzochinon-Derivaten.

Es wurde zusätzlich versucht die Struktur mittels theoretischer Berechnung der IR-Spektren der drei möglichen Verbindungen zu bestätigen. Es wurde jeweils von den Konformeren mit der geringsten Energie berechnet (B3LYP/6-31G(d)). Die berechneten Banden der theoretischen Spektren konnten nicht auf eine Übereinstimmung mit den experimentell erhaltenen Daten der synthetisierten Verbindung gebracht werden (Abbildung 24). Die Methode bedarf ebenfalls weiterer Untersuchungen, um hierbei eine korrekte Aussage treffen zu können.

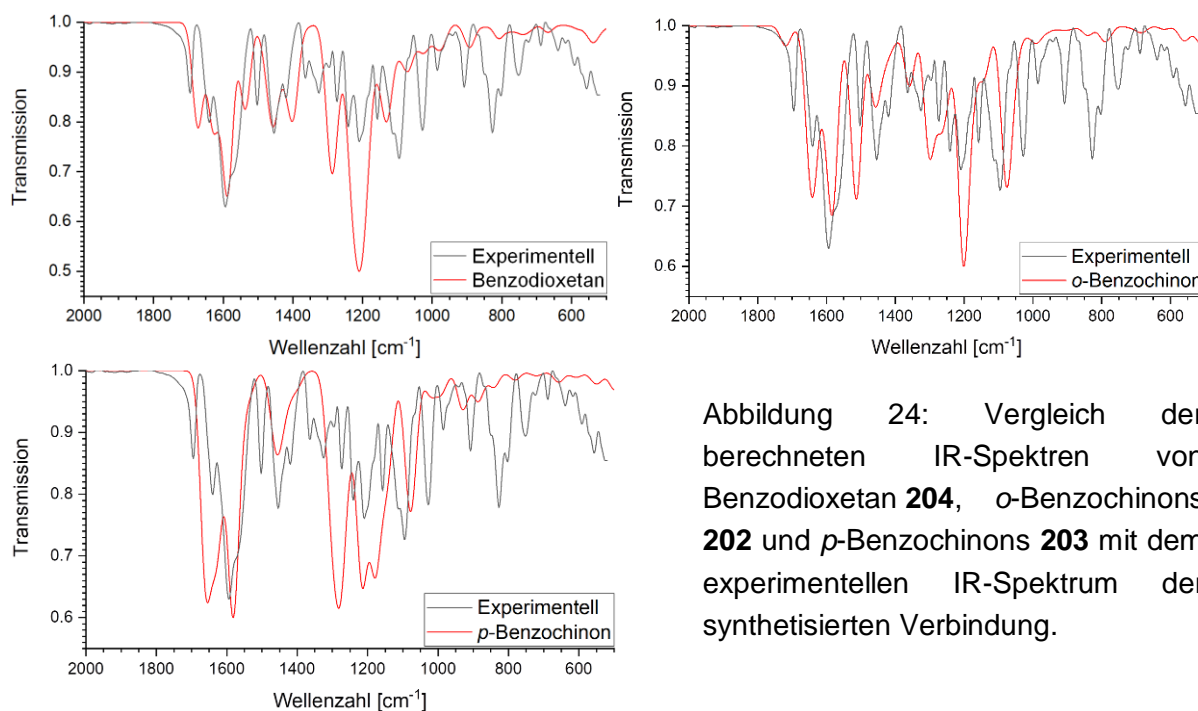


Abbildung 24: Vergleich der berechneten IR-Spektren von Benzodioxetan **204**, *o*-Benzochinons **202** und *p*-Benzochinons **203** mit dem experimentellen IR-Spektrum der synthetisierten Verbindung.

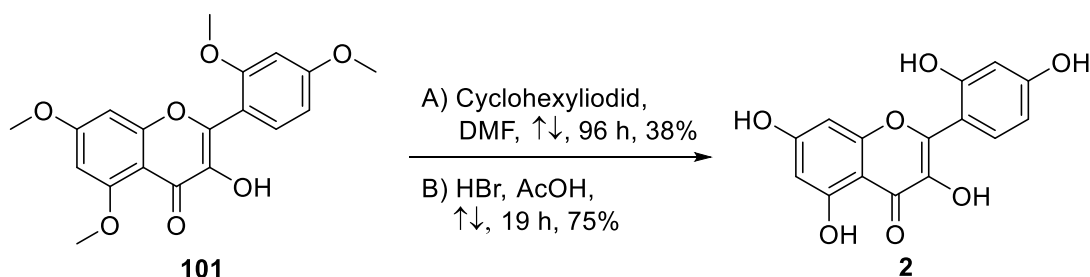
Bei der Aufarbeitung der AFO-Reaktion verbleiben durch den überäquivalenten Einsatz von TBHP explosive Peroxide in der Reaktionslösung, die zur Sicherheit vor weiterer Aufarbeitung entfernt werden müssen. Üblich ist der Einsatz von Natriumthiosulfat, um ein sicheres Abreagieren zu gewährleisten. Ein Problem tauchte bei der Verwendung erst in der Folgereaktion auf. Die Isolierung von Morin war nicht mehr möglich, wenn das mit Natriumthiosulfat aufgearbeitete Rohprodukt in der Folgereaktion verwendet wurde. Das isolierte Morin sah in den NMR-Spektren zwar sauber aus, jedoch war die Signaleintensität sehr gering. Es mussten Verunreinigungen anwesend sein, die keine Signale in ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren hinterlassen. Erst eine Nachweisreaktion mit Piperidin^[95] (Rotfärbung) konnte Aufschluss darüber geben, dass im Endprodukt elementarer Schwefel anwesend

[95] W. Schneider, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **1956**, 289, 299–303.

war. Die Bildung lässt sich auf Disproportionierung von Natriumthiosulfat zurückführen. Möglicherweise wurde in der Folgereaktion durch die hohen Temperaturen polymerer Schwefel gebildet, denn ein Rauswaschen des Schwefels mit unpolaren Lösungsmitteln war nicht möglich. Eine Alternative brachte die Verwendung von MnO_2 . BECKMAN erforschte die Zersetzung von H_2O_2 mit MnO_2 ^[96] und POLI et al. verwendete MnO_2 bereits für die Zersetzung von TBHP.^[97] MnO_2 ist in der Lage als heterogener Katalysator bereits in sehr geringen Mengen Peroxide zu zersetzen. Diese Möglichkeit ist gerade für Multigramm-Ansätze vorteilhaft, da nach erfolgreicher Zersetzung der heterogene Katalysator abfiltriert und für den nächsten Ansatz erneut verwendet werden kann. Hinzu kommt, dass MnO_2 sehr preisgünstig ist. Die Zersetzung war selbst bei Multigramm-Ansätzen bereits nach 30 min beendet. Der Peroxid-Nachweis erfolgte über Iod-Stärke-Testpapierstreifen.

5.1.5 Demethylierung des Flavonols 101 und dessen Aufreinigung

Der letzte Syntheseschritt bestand aus der Demethylierung der Methoxygruppen des Tetramethoxyflavonols **101**. Die Demethylierung mit BBr_3 oder BCl_3 in DCM funktionierte in diesem Fall nicht. Die erste erfolgreiche Methode gelang mithilfe von Cyclohexyliodid. Dadurch, dass Cyclohexyliodid in der Reaktion durch Eliminierung Iodwasserstoff *in situ* zur Verfügung stellt, ist diese Methode recht mild.^[98] Jedoch wurde nach 96 h Morin (**2**) nur in 38% Ausbeute erhalten. Eine höhere Ausbeute konnte durch die Verwendung von wässrigem konzentriertem Bromwasserstoff in Essigsäure erhalten werden. Mit einer deutlich kürzeren Reaktionszeit wurde Morin als hellbrauner Feststoff in einer Ausbeute von 75% (Schema 48) erhalten.



Schema 48: Demethylierung des Tetramethoxyflavonols **101**.

Bei unvollständiger Reaktion zeigte sich, dass eine Verunreinigung mit unvollständiger Demethylierung vorhanden war. Laut Massenanalyse war ein Nebenprodukt mit noch einer vorhandenen Methoxygruppe anwesend. Anhand von 2D-Daten ließ sich die verbleibende Methoxygruppe an der 7-Position wiederfinden. An dieser Position befindet sich somit die stabilste Methoxygruppe des Flavonols **101**.

[96] K. M. Robinson, J. S. Beckman, *Methods Enzymol.* **2005**, 396, 207–214.

[97] C. Cordelle, D. Agustin, J.-C. Daran, R. Poli, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 364, 144–149.

[98] L. Zuo, S. Yao, W. Wang, W. Duan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4054–4056.

Die Isolierung von Morin war anfangs nur durch säulenchromatographische Reinigung an einer Umkehrphase möglich. Je größer der Ansatz war, desto weniger Produkt war von der Säule isolierbar. Für Multigramm-Reaktionen ist dies nicht nur wegen der Umkehrphasen-Säule ungeeignet, sondern auch durch Chemisorption des Produkts am Säulenmaterial. Nach einer Trennung war das Säulenmaterial nicht mehr zu reinigen, es behielt eine beige-rosa Farbe. Auffällig am Rohprodukt vor der säulenchromatographischen Trennung war die intensive schwarze Farbe des Feststoffs (Bild 1), welche die Kontrolle von Phasentrennungen im Scheidetrichter, Ausfällungen und Kristallisationen erschwerte. Literaturbekannte Isolierungsmethoden für Morin durch Umkristallisation aus Wasser, Ethanol und Essigsäure wurden am Rohprodukt getestet, verliefen aber ohne Erfolg.^[99]



Bild 1: Rohprodukt Morin aus der Synthese ungemörsert (links) und gemörsert (rechts).

Um auszuschließen, dass es sich bei der schwarzen Färbung um mitgeschleppte Nebenprodukte oder Reaktionen von Nebenprodukten der Syntheseroute handelt, wurde kommerzielles Morin mit wässrigem konzentriertem Bromwasserstoff in Essigsäure unter Rückfluss erhitzt. Auch hier zeigte sich bereits nach ca. einer Stunde eine schwarze Färbung, ähnlich wie beim synthetischen Reaktionsansatz. Ein neu gebildetes Nebenprodukt war bei der Reaktion im NMR-Spektrum nicht sichtbar. Da sich das Rohprodukt der Synthese bei DC-Analysen so verhält, dass der schwarze Anteil als Bodenspot zurückbleibt (Bild 2), wurde versucht per Kieselgel Filtration das Rohprodukt zu reinigen. Dies verlief ohne Erfolg. Es konnte nur ein Teil des eingesetzten Rohprodukts wiedergewonnen werden und dieser hatte keine höhere Reinheit. Beim Versuch eine Entfärbung mit Aktivkohle zu erreichen, konnte dies ebenfalls beobachtet werden. Es ist anzunehmen, dass die schwarze Farbe im Produkt von einem Polymer stammt, da sowohl mit polaren als auch mit unpolaren Lösungsmittelverhältnissen bei einer DC-Analyse der schwarze Anteil als Bodenspot verweilt.

[99] a) T. J. Haley, M. Bassin, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1951**, 40, 111–112; b) S. H. Wender, N. Okla, *Isolation of flavonoid compounds*, US 2681907 A, Jun. 22, **1954**.

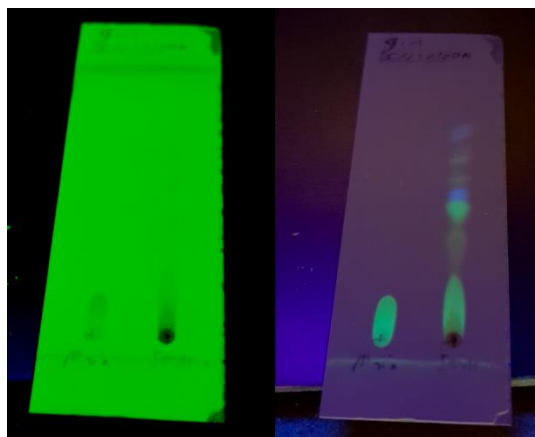


Bild 2: DC-Analyse vom isolierten Morin und dem Rohprodukt in DCM : Methanol (9:1).

Es wurden alternative Reaktionsbedingungen untersucht, um eine schwarze Färbung zu vermeiden. Mit den KRAPCHO-Bedingungen lassen sich üblicherweise mit LiCl in einem aprotischem Lösungsmittel und hohen Temperaturen Ester decarboxylieren. Selten wird es ebenfalls zur Spaltung von Ethergruppen verwendet.^[100] Die Reaktion vom Flavonol **101** mit LiCl in DMF unter Rückfluss führte jedoch bereits innerhalb von 15 min zur Schwarzfärbung der Reaktionslösung. Nach 24 h Reaktionszeit konnte trotzdem nur ein geringer Umsatz zu Morin festgestellt werden. Auch der Versuch eine Demethylierung nach DESAI et al. durch Reaktion in Pyridin·HCl-Schmelze zu erreichen, verlief nur mit Schwarzfärbung des Produkts.^[101] Dabei wurde zusätzlich das Reagenz bei der Isolierung zum Problem, denn eine hohe Verunreinigung mit Pyridin war im NMR-Spektrum des isolierten Produkts zu sehen und nicht ohne großen Aufwand zu entfernen.

Daraufhin wurde versucht Morin durch eine Soxhlet-Extraktion aus dem Rohprodukt zu isolieren. Bei kleinen Extraktionsansätzen vom Rohprodukt ausgehend von Chalkon **100** (1.37 g, 3.97 mmol) verlief eine Soxhlet-Extraktion in Aceton erfolgreich. Es konnte leicht verunreinigtes Morin (456 mg, 1.51 mmol, 38%) erhalten werden. Auch andere Lösungsmittel wurden getestet. Toluol und TBME lieferten neben Aceton die besten Resultate, jedoch war die Extraktion zeitintensiver und erbrachte nicht die volle Ausbeute. Bei TBME wurden aus 1 g Rohprodukt nach 6 Tagen 54 mg Morin (179 μ mol, 5%) Feststoff gewonnen. Bei Toluol sind die höheren Temperaturen von 110 °C für Morin auf Dauer zu hoch, sichtbar anhand schwarzer Färbung. Aus 1 g Rohprodukt wurden 99 mg stark verunreinigtes Morin gewonnen. Der Extraktionsversuch vom Rohprodukt ausgehend von Dimethoxyphenol **98** verlief ohne Erfolg. Es war keine sichtbare Reinigung des Rohprodukts im NMR-Spektrum zu erkennen. Mehr mitgeschleppte Zwischenprodukte könnten die Extraktion gestört haben. Außerdem waren größere Aceton-Extraktionsansätze nicht möglich, da durch Schleimbildung die Extraktionshülse verstopfte.

[100] X. Lu, S. Cseh, H.-S. Byun, G. Tigyi, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7046–7050.

[101] P. P. Kulkarni, A. J. Kadam, R. B. Mane, Uday V. Desai, P. P. Wadgaonkar, *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 394–395.



Bild 3: Mit Sephadex[®] LH-20 Säule aufgetrenntes Rohprodukt vom synthetischen Morin (links), die dazugehörige DC-Analyse (oben rechts) und das isolierte Morin nach Entfernen des Lösungsmittels (unten rechts).

Durch diese Annahme wurde versucht über Größenausschlusschromatographie Morin vom polymeren Anteil zu befreien. Es wurden 100 mg des Rohprodukts säulenchromatographisch an Sephadex[®] LH-20 Dextran-Gel getrennt (Bild 3). Erfolgreich konnte ein polymerer Anteil vom Produkt entfernt werden. Das isolierte Morin (79 mg, 261 μ mol, 34%) hatte jedoch immer noch eine dunkelbraune Färbung und war somit noch deutlich vom Morin aus natürlicher Quelle zu unterscheiden. Das Trennmateriale war nach der Trennung nicht zu reinigen und behielt eine Färbung. Die Größenausschlusschromatographie ist für technische Zwecke, wegen hohem Kosten- und Zeitaufwand, für Morin nicht geeignet.

Eine weitere Möglichkeit der Aufreinigung, die ebenfalls für technische Zwecke geeignet ist, ist die Gegenstromverteilungschromatographie (Kapitel 3.1.4). Dafür musste vorerst ein passendes Lösungsmittelgemisch gefunden werden. Unter den getesteten Lösungsmittelsystemen zeigte das HEMWat-System (**A** = Hexan : Ethylacetat : Methanol : Wasser (1:2:1:2), ein von ITO et al. entwickeltes universell einsetzbares quaternäres Lösungsmittelgemisch,^[102] die besten Verteilungseigenschaften in den Scheidetrichterexperimenten, wie sich durch DC-Analyse herausstellte (Bild 4). Morin blieb bevorzugt in der organischen oberen Phase, während die viskosen schwarzen polymeren Nebenprodukte größtenteils in der unteren wässrigen Phase verblieben. Die anderen Lösungsmittelsysteme die getestet wurden waren **B** = *n*-Butanol : Methanol : Wasser (5:1:6), **C** = *tert*-Butylmethylether : Acetonitril : Wasser (2:2:3), **D** = Ethylacetat : *iso*-Propanol : Wasser (20:1:20) und Hexan : *iso*-Propanol : Wasser (3:2:2, Bild 4). Diese Lösungssysteme behielten Morin in derselben Phase, wie den Bodenspot.

[102] F. Oka, H. Oka, Y. Ito, *J. Chromatogr.* **1991**, 538, 99–108.

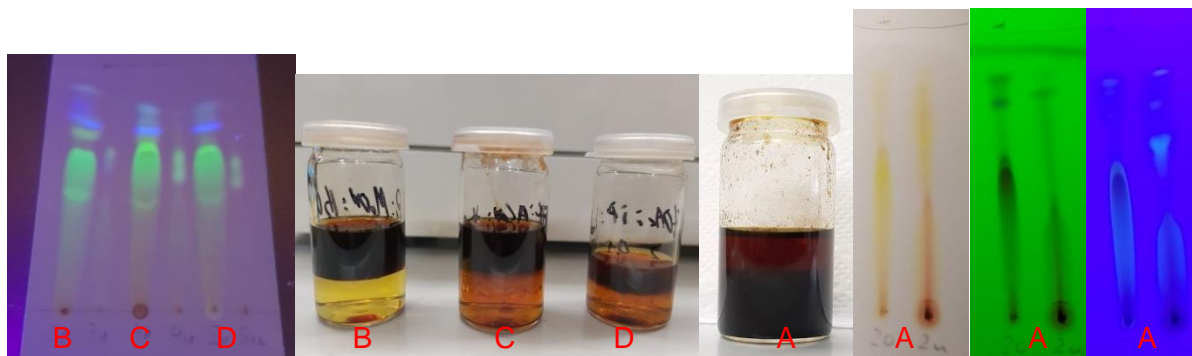


Bild 4: Verschiedene Lösungsmittelsysteme zur Trennung von Morin.

Für das halbpräparative HPCCC-Experiment wurden 700 mg Morin-Rohprodukt ausgehend von 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) im zweiphasigen HEMWat-System gelöst. Zur besseren Trennleistung wurde hauptsächlich die obere Phase injiziert, sodass ca. 150 mg auf die HPCCC-Spule geladen wurden. Das J-Type HPCCC-System (Spectrum, Dynamic Extractions®, UK, 125 ml Spulenvolumen) wurde mit einer Flussrate von 4,0 mL/min und einer Coil-Geschwindigkeit von 1600 U/min bei der Elution und mit einer Flussrate von 8,0 mL/min und einer Coil-Geschwindigkeit von 500 U/min bei der Extrusion betrieben. Es wurde unter Verwendung des "Head-to-Tail" Modus getrennt. Die Detektion des Elutions-Extrusions-Ansatzes zur Fraktionierung des Probenmaterials erfolgte bei einer Wellenlänge von 210 nm (Abbildung 25).

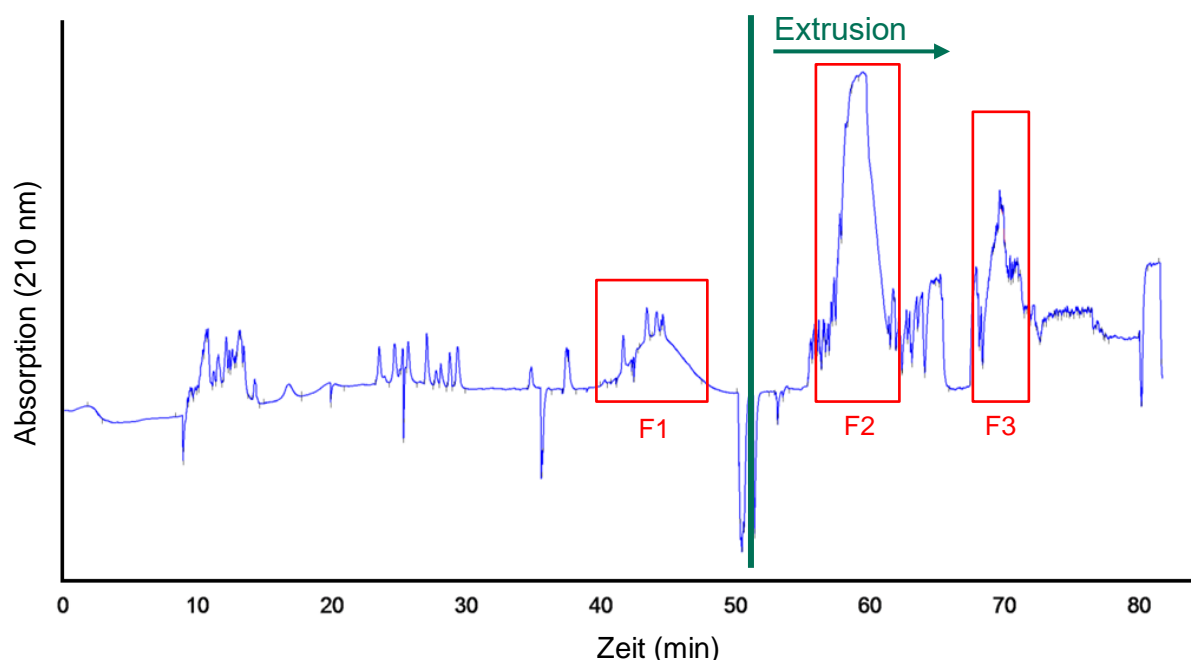


Abbildung 25: UV-Chromatogramm (210 nm) des HPCCC-Experiments mit Extrusionsmarkierung und gesammelten Fraktionen F1–F3.

Morin wurde in reiner Form (57 mg, 199 µmol, 16%, F2) als erste Fraktion des Extrusionsverfahrens gewonnen. Die Verbindung, die in der dritten Fraktion aufgefangen wurde, konnte als 5'-Isopropylmorin (**210**, 13 mg, 37.8 µmol, F3) identifiziert werden. Diese Verbindung wurde wahrscheinlich bei längerer Soxhlet-Extraktion des Rohprodukts unter

Verwendung von Aceton als Lösungsmittel gebildet, da das verwendete Rohprodukt aus der Rückgewinnung dieses Versuchs stammte. Morin und das lipophilere Nebenprodukt 5'-Isopropylmorin konnten deutlich voneinander getrennt aufgefangen werden. Das UV-Chromatogramm zeigte ebenfalls 11 mg einer anderen unbekannten Substanz. Die Summenformel konnte durch Massenanalyse mittels HRMS mit $C_{15}H_8O_6$ bestimmt werden. Verbindung **211** stimmt mit allen 2D-NMR-Daten überein, kann aber nicht eindeutig bestätigt werden, da die Korrelationen der 2D-NMR-Experimente nicht ausreichen (Abbildung 26).

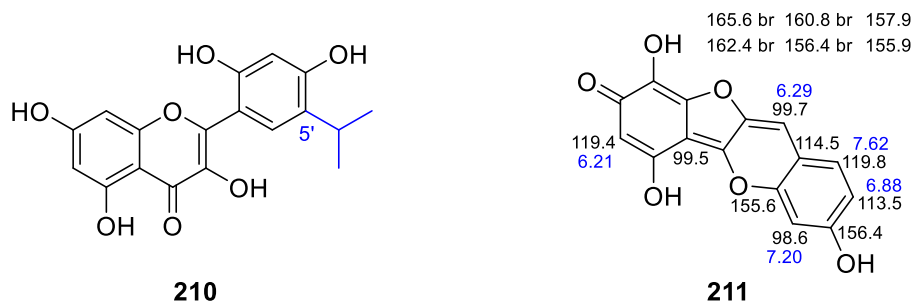


Abbildung 26: Strukturen von 5'-Isopropylmorin (**210**) und Verbindung **211** mit zugeordneten 1H - und ^{13}C -NMR-Signalen.

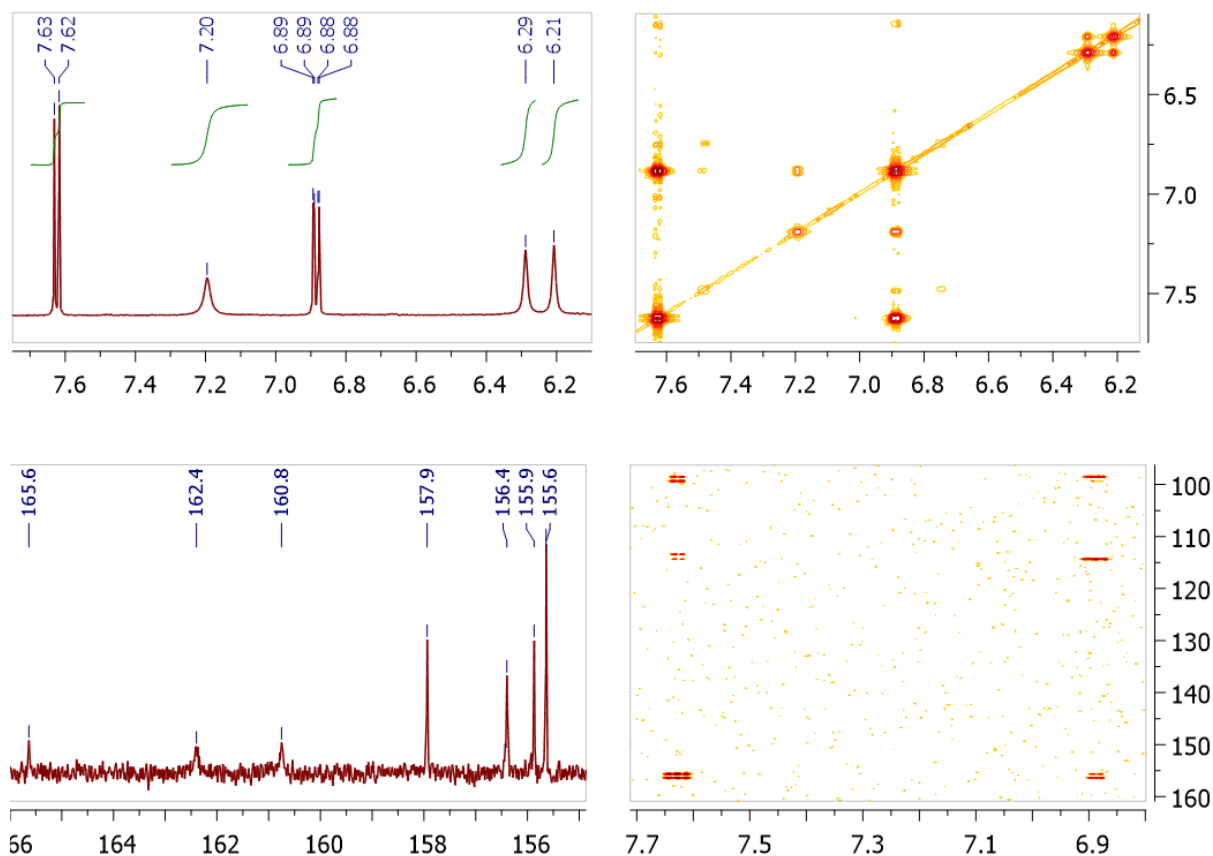


Abbildung 27: Ausschnitte vom 1H -NMR-Spektrum (oben links, 600 MHz, $DMSO-d_6$), $^1H, ^1H$ -COSY-Experiment (oben rechts), ^{13}C -NMR-Spektrum (unten links, 150 MHz, $DMSO-d_6$), $^1H, ^{13}C$ -HMBC-Experiment (unten rechts) von Verbindung **211**.

Wahrscheinlich liegen durch Keto-Enol-Tautomerie sowohl einige 1H -NMR-Signale, als auch ^{13}C -Signale im NMR-Spektrum verbreitet vor, sodass Kopplungen nichtmehr sichtbar sind.

Die einzigen Kopplungen sind im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Experiment von den ^1H -NMR-Signalen bei 7.20 ppm und bei 6.88 ppm zu sehen. Diese liegen laut $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-Spektrum an benachbarten C-Atomen. Fünf der sechs Kopplungen im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Experiment mit C-Atomen vom ^1H -NMR-Signal bei 7.20 ppm sind ebenfalls Kopplungen mit dem ^1H -NMR-Signal bei 6.88 ppm. Weitere 2D-NMR-Daten sind den Spektren nicht zu entnehmen (Abbildung 27).

Die Retentionszeiten der Verbindungen sind wichtige Parameter für das Hochskalieren auf größere CCC-Anlagen, die für die industrielle Rückgewinnung von synthetischem Morin verwendet werden könnten. Insgesamt war der HPCCC-Ansatz unter Verwendung eines quaternären Lösungsmittelsystems (HEMWat) dem langwierigen Reinigungsprozess durch Umkehrphasenchromatographie überlegen, bei welchem die Ausbeute durch Chemisorptionseffekte verringert wurde. Außerdem ist der Verbrauch an organischen Lösungsmitteln wesentlich geringer. Für größere Prozessschritte könnte bei CCC-Anlagen ein geschlossener Lösungsmittelrecyclingprozess eingerichtet werden.

Der CRAIG-Versuch bildet das vereinfachte Prinzip einer CCC-Anlage als Versuchsreihe und wurde daraufhin in Bezug auf die Isolierung von Morin untersucht. Wie in einer CRAIG-Apparatur wurden acht Scheidetrichter nebeneinander aufgebaut und mit der stationären oberen Phase befüllt. Eine Probe des Rohprodukts wurde im ersten Scheidetrichter mitsamt der unteren Phase gegeben. Nach dem Extrahieren wurde die untere Phase in den nächsten Scheidetrichter gegeben und neues Lösungsmittel der unteren Phase in den ersten Scheidetrichter gefüllt. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis alle Scheidetrichter mit oberer und unterer Phase befüllt waren (Bild 5).



Bild 5: CRAIG-Versuch von links nach rechts mit dem Rohprodukt der Morinsynthese.

Am CRAIG-Versuch ist zu erkennen, dass sich die obere Phase Richtung Ende entfärbt und sich in der unteren Phase die Farbe Richtung Ende konzentriert. Das führt zu der Annahme, dass die polymeren Nebenprodukte nicht nur aus polaren Verbindungen, sondern auch aus unpolare Verbindungen bestehen. Dies bestätigt ebenfalls die DC-Analyse der oberen und unteren Phasen des CRAIG-Versuchs. Es sind schwarze Bodenspots bei der oberen Phase zu Beginn und weitere schwarze Bodenspots bei der unteren Phase am Ende zu sehen

(Bild 6). Der isolierte Feststoff der achten unteren Phase und somit polares Polymer betrug 1.9 m% des Rohprodukts. Das unpolare Polymer konnte mit 44 m% nur zusammen mit Morin in der ersten oberen Phase isoliert werden. Reines Morin wurde in 38 m% aus oberer Phase 2–3 und unterer Phase 2–5 isoliert. NMR-Analysen der verschiedenen Fraktionen ergaben keinen Aufschluss auf die Strukturen der Nebenprodukte.



Bild 6: DC-Karten der oberen (links) und unteren (rechts) Phasen des CRAIG-Versuchs.

Letztlich wurde durch Extraktion des Rohprodukts mit dem HEMWat-System und nachträglicher zweifacher Extraktion mit oberer Phase ein reines Endprodukt erhalten, welches vom polaren Polymeranteil getrennt werden kann, jedoch noch immer eine dunkelbraune Farbe durch das unpolare Polymer besitzt.

Eine HPLC-Analyse dieses Produkts wurde durchgeführt, um die Reinheit zu bestimmen. Es hat sich herausgestellt, dass sich RP-18 Säulen ohne eine *endcapped*-Behandlung nicht für die Analyse von Morin eignen. Das Signal vom Morin wird stark verbreitet, sodass keine anderen Signale sichtbar werden und eine Integration der Signalfächen nichtmehr möglich ist. Zur Analyse wurde eine RP-18 *endcapped* Säule (Purospher STAR 250 mm x 4 mm RP-18e 5 μ m) verwendet. Die Flussrate betrug 1.0 mL/min und es wurde bei 220 nm detektiert. Als Eluenten fungierten Methanol (A) und eine wässrige 0.02 M KH_2PO_4 -Lösung (B). Zu Beginn wurde der Eluentengradient (A:B) auf 30:70, nach 15 min auf 60:40, nach 20 min auf 70:30 und nach 25 min auf 90:10 eingestellt. Im Chromatogramm sind beim synthetischen Rohprodukt vier weitere kleine Signale zu sehen. Beim kommerziellen Morin aus natürlicher Quelle ist ein größeres Signal eines Nebenprodukts zu erkennen (Abbildung 28). Dabei handelt es sich um das Flavonol Kaempferol (**3**), welches ebenfalls bereits per NMR-Analyse des kommerziellen Morins aufgeklärt werden konnte. Die Integrale im Chromatogramm stimmen mit den Integralen im ^1H -NMR des kommerziellen Morin überein (Tabelle 7).

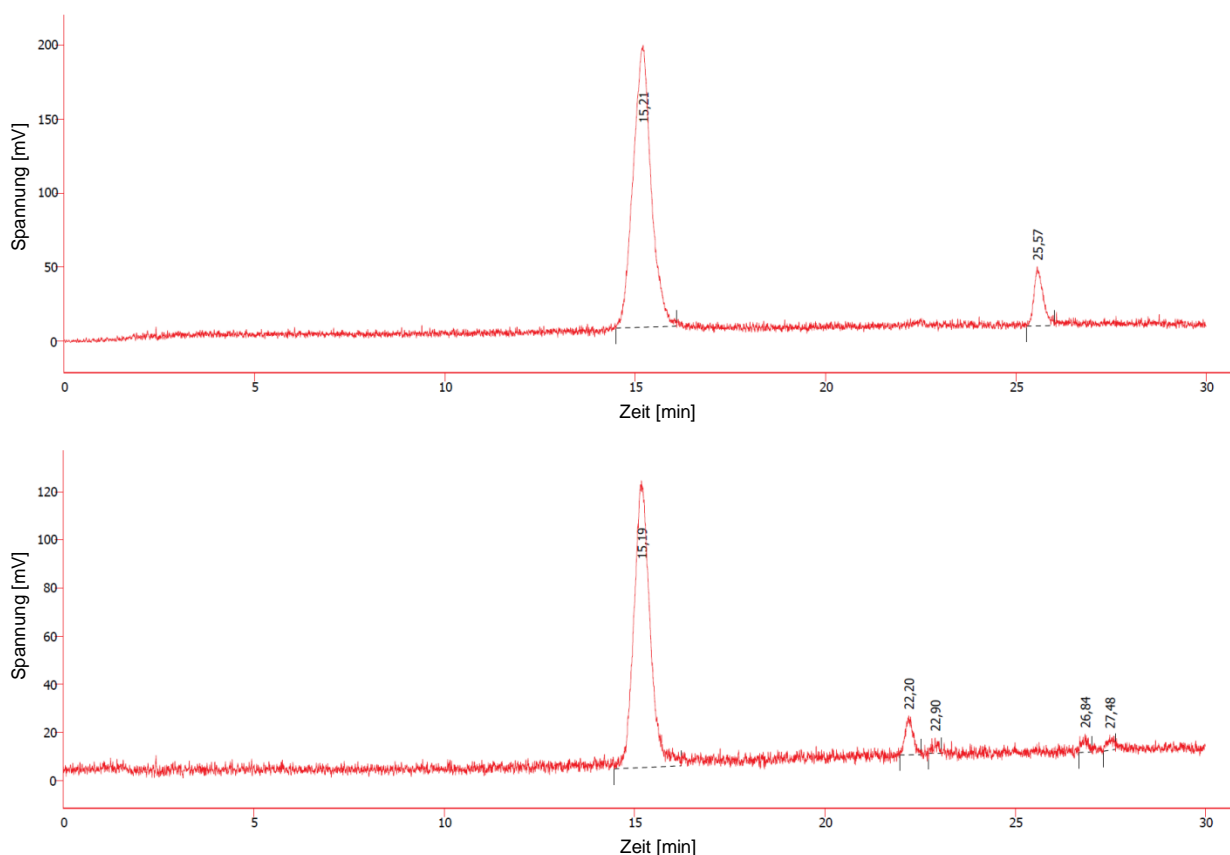


Abbildung 28: HPLC-Chromatogramm vom kommerziell erhältlichen Morin (oben) und vom synthetischen Rohprodukt (unten).

Tabelle 7: Signalliste der HPLC-Chromatogramme vom kommerziell erhältlichen Morin (rechts) und vom synthetischen Rohprodukt (links).

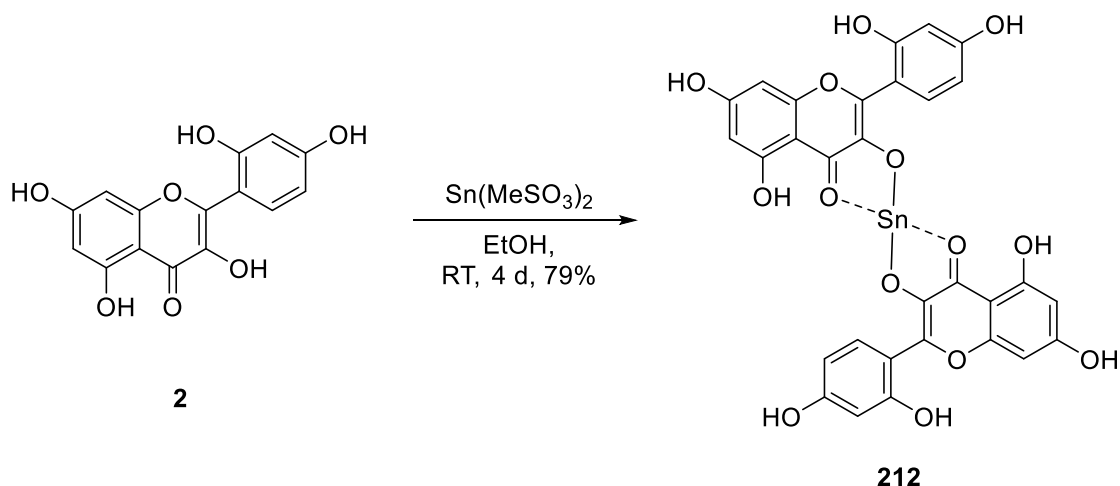
	t_R [min]	Fläche [%]
1	15.21	90.4
2	25.57	9.6

	t_R [min]	Fläche [%]
1	15.19	89.5
2	22.20	5.8
3	22.90	1.3
4	26.84	1.9
5	27.48	1.6

5.1.6 Sn-Komplex von Morin

Dass Morin (**2**) sich zur Komplexierung von Zinn eignet, ist bereits bekannt.^[21] Bisher unbekannt ist der Aufbau und das Verhältnis des Morin-Sn-Komplexes **212**. Morin konnte mithilfe von $\text{Sn}(\text{MeSO}_3)_2$ in Ethanol an Zinn komplexiert werden (Schema 49). Die Bildung des Komplexes in der Reaktionslösung ist durch grüne Fluoreszenz sichtbar. Die NMR-Spektren zeigten gegenüber dem Morin verschobene ^1H - und ^{13}C -Signale. Die gefundene Masse aus der ESI-MS-Analyse von $m/z = 721$ lässt auf einen 2:1-Komplex von Morin : Zinn schließen, bei dem die Morin-Einheiten mit einfach deprotonierter Hydroxygruppe zusätzlich

zur Koordinierung der Ketofunktion gebunden sind. Durch die Lage der Ketofunktion lässt sich die Struktur durch Bindung an der 3-OH oder 5-OH Gruppe formulieren, um einen 5- bzw. 6-Ring mit Zinn zu bilden. Wahrscheinlich liegt wie beim Morin-Al-Komplex **213** eine Bindung an der 3-OH-Gruppe vor.



Schema 49: Komplexierung von Morin (**2**) mit $\text{Sn}(\text{MeSO}_3)_2$.

Die ebenfalls starke Fluoreszenz des Morin-Sn-Komplexes lässt darauf schließen, dass hierbei möglicherweise CHEF- (chelation-enhanced fluorescence) und PET-Effekte (photoinduced electron transfer) vorhanden sind. Der CHEF-Effekt hängt mit dem PET-Effekt zusammen. Beim PET-Mechanismus induziert die Anregung durch Strahlung, dass Elektronen von den freien Elektronenpaaren der O-Donoratomen auf das π -System der Fluorophore übertragen werden, was zu einer Fluoreszenzlöschung führt. Dieselben freien Elektronenpaare, die eine Bindung mit Metallionen eingehen, verringern den PET-Löscheffekt.^[103] Dieses Auftreten führt zum CHEF-Effekt, bei dem Metallionen durch Erhöhung der Fluoreszenzintensität nachgewiesen werden können wie es auch beim Aluminium-Morin-Komplex eingesetzt wird (Abbildung 29).

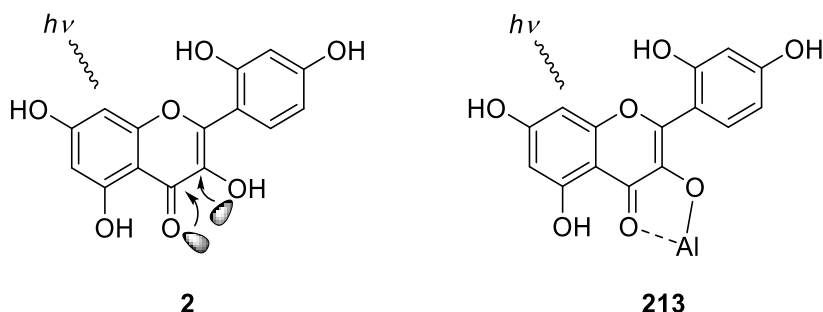
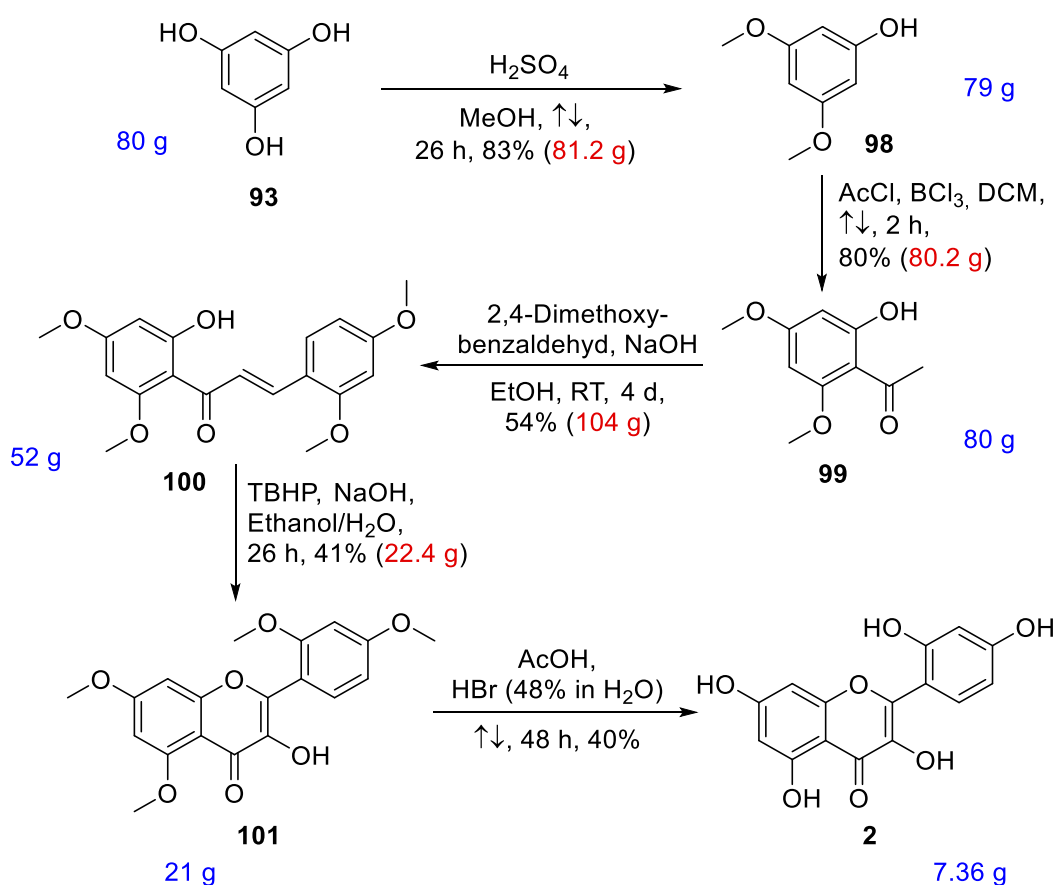


Abbildung 29: Morin (**2**) mit markierten freien Elektronenpaaren, welche durch PET-Effekt die Fluoreszenz löschen und Morin-Al-Komplex (**213**) bei dem durch Bindung dieser Elektronenpaare die Fluoreszenz wiederhergestellt wird (CHEF-Effekt).^[103]

[103] A. Ahmad, N. M. Zaini, N. Rozi, N. H. A. Karim, S. A. Hasbullah, L. Y. Heng, S. A. Hanifah, *Malaysian J. Anal. Sci.* **2016**, 20, 704–712.

5.1.7 Zusammengefasste Syntheseroute zu Morin

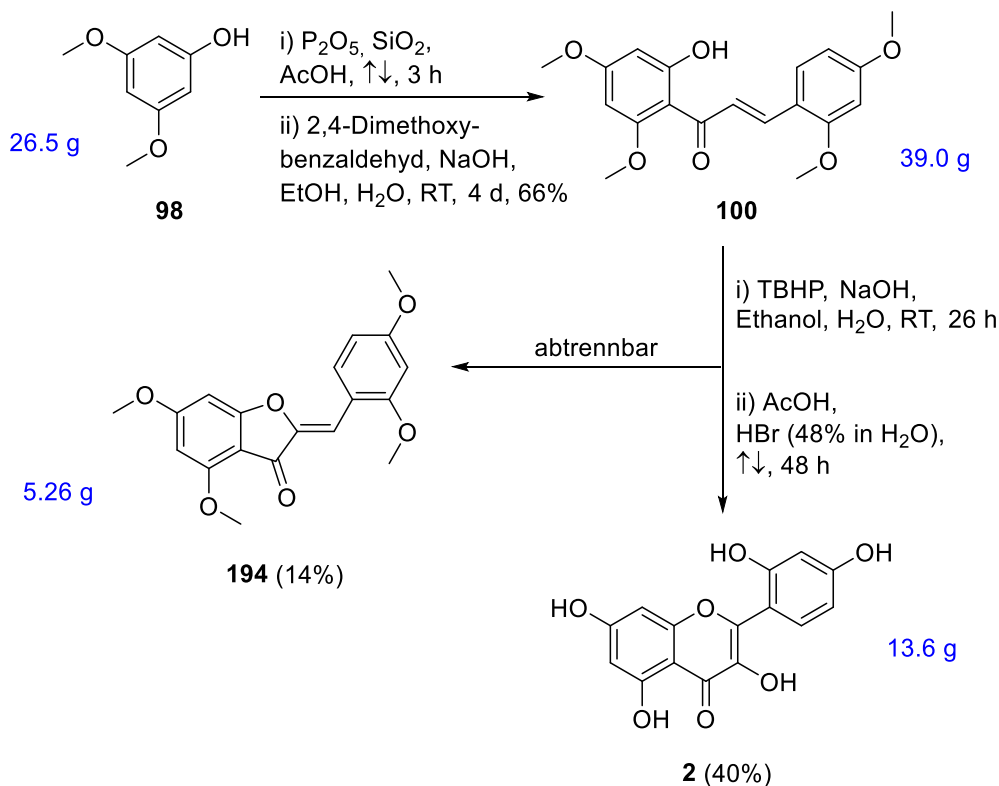
Die entwickelte Synthese des Flavonols Morin (**2**) wurde im Multigramm-Maßstab durchgeführt. Es wurde mit 80.0 g Phloroglucin (**93**, 634 mmol) begonnen und zu 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 527 mmol, 83%) umgesetzt, welches durch fraktionierte Destillation isoliert werden konnte. Die Acetylierung mit BCl_3 als Lewis-Säure lieferte 80.2 g Acetophenon **99**, welches als Rohprodukt weiter eingesetzt wurde. Die Produkte der Aldolkondensation zum Chalkon **100** und der darauffolgenden AFO-Reaktion wurden ebenfalls nicht weiter aufgereinigt eingesetzt. Die Demethylierung lieferte nach Extraktion mittels HEMWat-Lösungsmittelsystem 7.36 g Morin (**2**, 24.4 mmol) in einer Gesamtausbeute von 6% als tiefschwarzen Feststoff, bei dem weitere Aufreinigungsversuche fehlschlagen (Schema 50).



Schema 50: Morinsynthese der 1. Generation.

Dank weiterer Untersuchungen wurde ein verbesserter Zugang zu Morin (**2**) gefunden. Nach Methylierung von Phloroglucin (**93**) zu 3,5-Dimethoxyphenol (**98**) wurde ein Gemisch aus P_2O_5 und SiO_2 eingesetzt, um eine sowohl günstigere als auch leichter handzuhabende Methode der Acetylierung zu erhalten. Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde mit äquimolarer Menge 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (**191**) umgesetzt, um ein saubereres Produkt zu erhalten. Bei der Cyclisierung von 39.0 g Chalkon **100** konnte im Verlauf der Reaktion 5.26 g des Aurons **194** als sauberes Nebenprodukt ausgefällt und abfiltriert werden (Schema 51). Die Demethylierung lieferte 13.6 g Morin nach Extraktion mittels HEMWat-Lösungsmittelsystem als dunkelbraunen Feststoff mit einer Gesamtausbeute von

22% ausgehend von Phloroglucin (**93**). Auffällig ist, dass die Ausbeute vom Chalkon **100** zu Morin bei 40% liegt, obwohl in einzeln isolierten Syntheseschritten nur maximal 38% Ausbeute bei der Cyclisierung und maximal 75% Ausbeute bei der Demethylierung erhalten wurden. Die maximale Ausbeute von Chalkon **100** zu Morin sollte dadurch eigentlich bei maximal 29% liegen können. Möglicherweise verringern bereits Chemisorptionseffekte der säulenchromatographischen Isolierung von Flavonol **101** die Ausbeute.



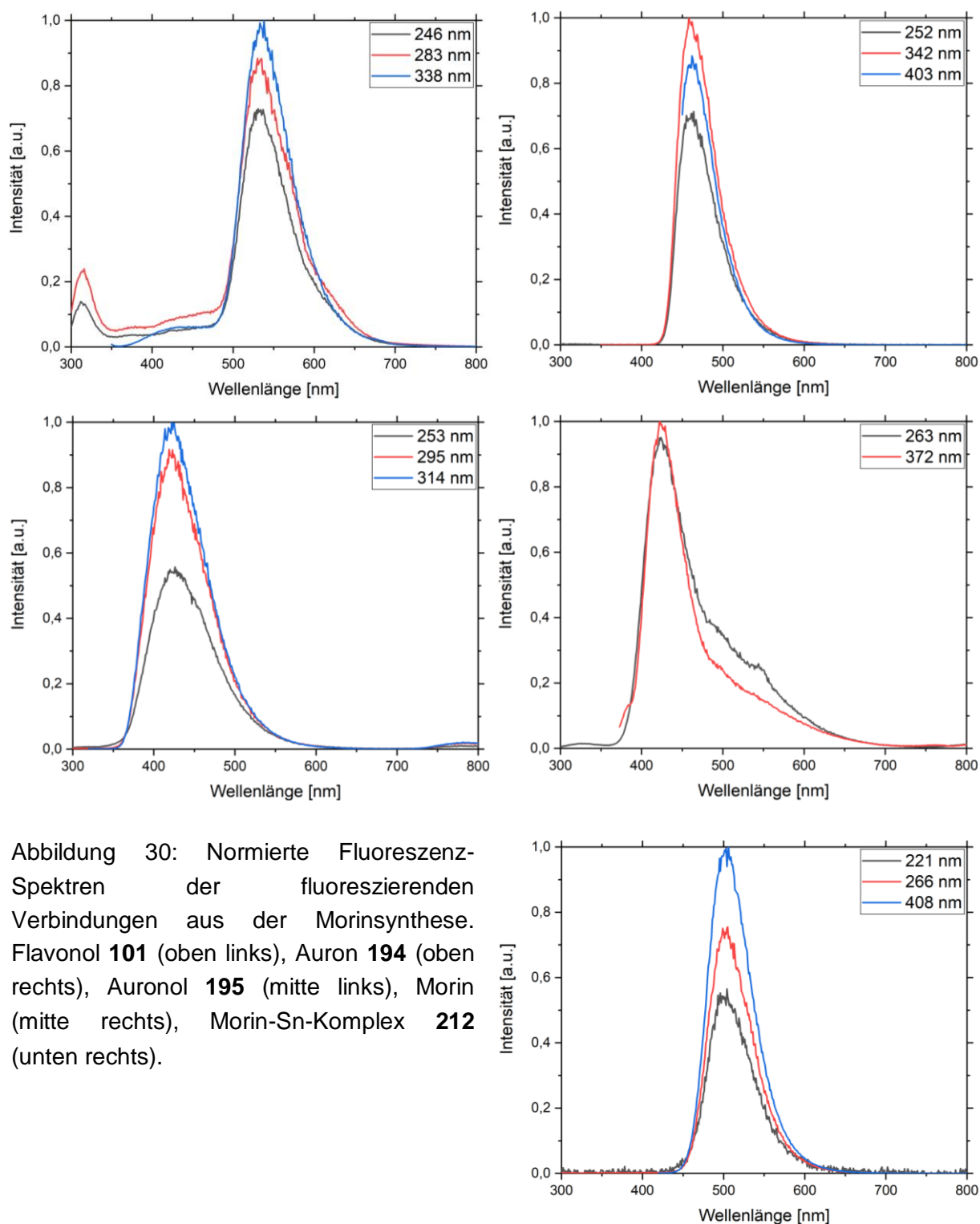
Schema 51: Verbesselter Zugang zu Morin (**2**).

5.1.8 Fluoreszenzspektren der fluoreszierenden Verbindungen

Die synthetisierten Aurone und Flavone zeigten zusammen mit dem Morin-Sn-Komplex **212** teilweise starke Fluoreszenz. Von diesen fünf Verbindungen wurden Fluoreszenzspektren angefertigt (Abbildung 30).

Als Anregungswellenlängen wurden die Maxima aus den jeweiligen UV-Spektren gewählt. Die Fluoreszenzemissionsspektren der Verbindungen zeigten bei den gewählten Anregungswellenlängen jeweils nur ein Emissionssignal. Die einzige Ausnahme bildet das Flavonol **101**, dort erschien noch ein weiteres Emissionssignal bei 314 nm. Die Fluoreszenzemission von Auronol **195** (422 nm) und Morin (**2**, 423 nm) liegen sehr dicht beieinander. Dies fällt besonders im Vergleich der Emissionsspektren in Abbildung 31 auf, da sich dort beide Signale fast vollständig überlagern. Flavonol **101** besitzt mit 533 nm die

größte Emissionswellenlänge. Dazwischen liegen die Fluoreszenzemissionen von Auron **194** (460 nm) und die des Morin-Sn-Komplexes **212** (501 nm).



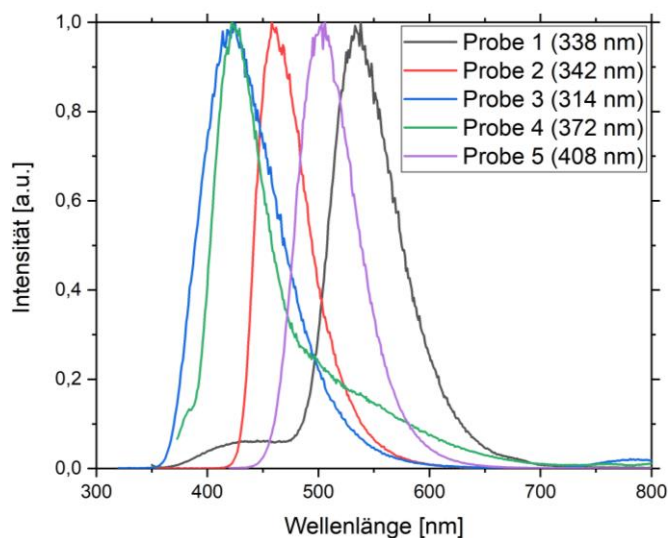


Abbildung 31: Fluoreszenzspektren der Emission maximaler Intensität vom Flavonol **101** (schwarz), Auron **194** (rot), Auronol **195** (blau), Morin (grün) und Morin-Sn-Komplex **212** (violett).

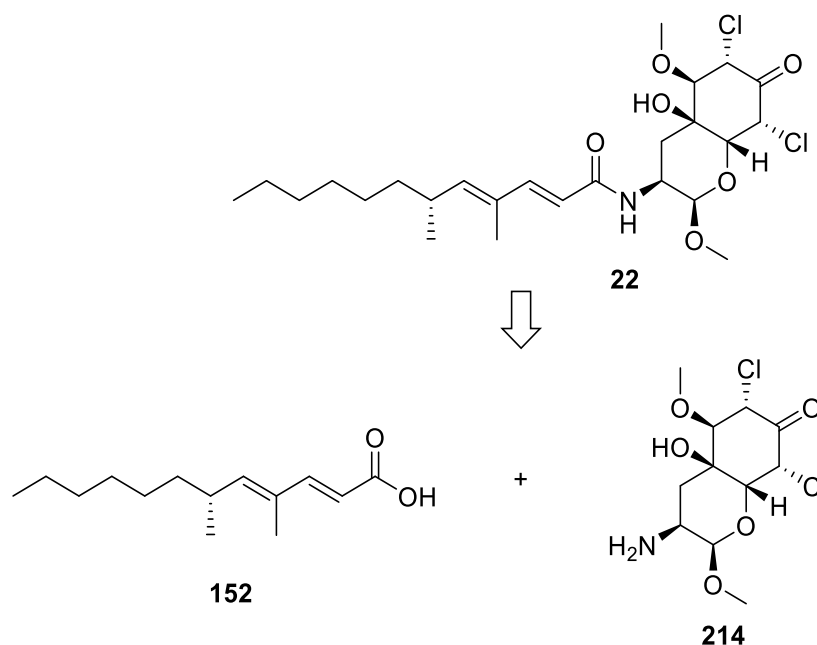
Die im Spektrometer ermittelten Emissionswellenlängen spiegeln sich ebenfalls beim Fluoreszieren der Moleküle unter UV-Licht (366 nm) wieder. Flavonol **101** (links) emittiert sichtbar grün (533 nm). Außerdem emittiert der Morin-Sn-Komplex **212** (rechts) blaugrün. Die anderen Moleküle fluoreszieren, wie auch in den Spektren sichtbar, tiefblau (Bild 7).



Bild 7: Lösungen der fluoreszierenden Verbindungen unter Bestrahlung bei 366 nm.

5.2 Dankastatin C

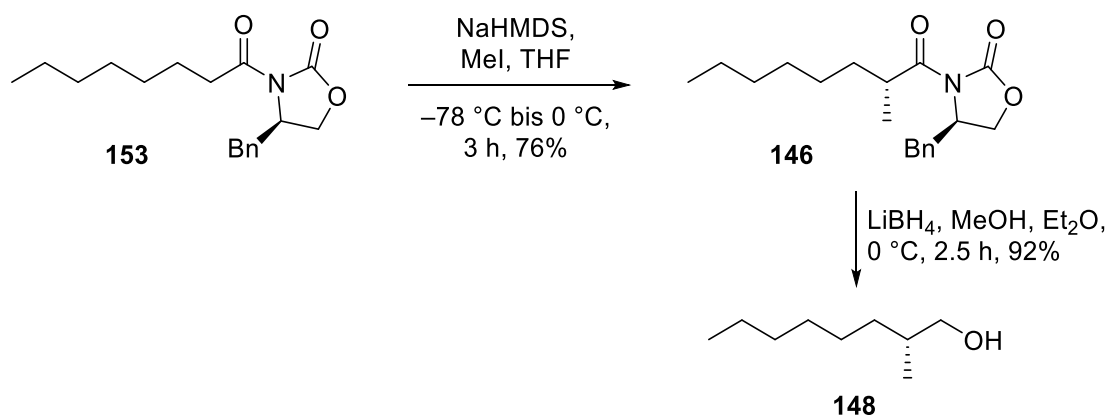
Es erschien sinnvoll für einen retrosynthetischen Ansatz für Dankastatin C (**22**) die Kupplung der Seitenkette **152** mit dem Chroman-Bicyclus (**214**) als finale Reaktion auszuführen (Schema 52). Somit wird eine möglichst konvergente Synthese erhalten, die den Substanzverbrauch am komplexen Bicyclus **214** gering hält.



Schema 52: Retrosynthetischer Ansatz für Dankastatin C (**22**).

5.2.1 Synthese der Seitenkette

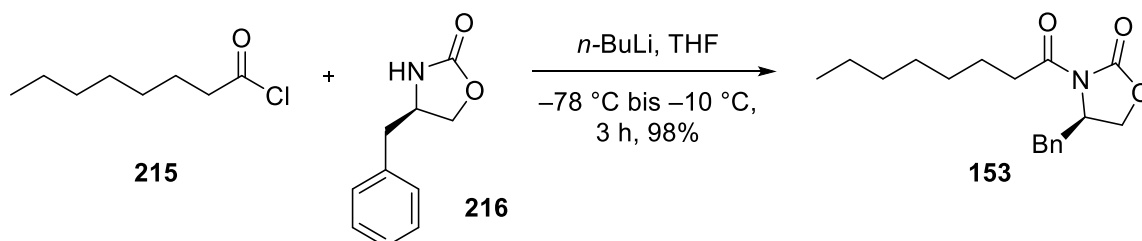
Für die Synthese der Seitenkette **152** von Dankastatin C (**22**) wurden die Syntheseschritte für die α -Methylierung mit Methyljodid und Abspaltung des Auxiliars, um α -Methyloctanol (**148**) zu erhalten, nach OGAMINO et al. durchgeführt (Schema 53).^[77]



Schema 53: Synthese zum α -Methyloctanol (**148**).

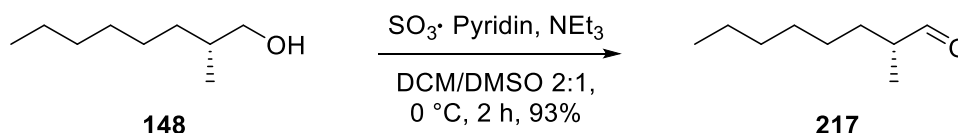
Das von OGAMINO et al. verwendete Evans-Auxiliar Addukt **153** wurde durch Kupplung von *n*-Octansäurechlorid (**215**) mit dem Evans-Auxiliar **216** nach HOFFMANN et al. erhalten.^[104] Als Base wurde *n*-BuLi verwendet (Schema 54).

[104] R. W. Hoffmann, E. Haeberlin, T. Rohde, *Synthesis* **2002**, 2, 207–212.



Schema 54: Synthese des Evans-Auxiliar-Addukts **153**.

Die anschließend von OGAMINO et al. verwendete SWERN Oxidation mit Oxalylchlorid und DMSO bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde nicht übernommen, da die angegebene Literatursausbeute nicht reproduzierbar war. Es wurden bei mehreren Ansätzen nie über 40% Ausbeute erhalten. Stattdessen wurde die mechanistisch ähnliche Oxidation nach PARIKH-DOERING mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex angewendet, wobei 93% Ausbeute erhalten werden konnten (Schema 55).^[105] Es war wichtig das Produkt direkt weiter umzusetzen. NMR-Messungen hatten ergeben, dass bereits nach kurzer Zeit eine Nebenreaktion stattfindet. Im ^1H -NMR-Spektrum verschwindet das Aldehyd-Signal und ein neues breites Signal bei einer Verschiebung von 11.09 ppm erscheint. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist ein neues Signal bei einer Verschiebung von 182.5 ppm zu sehen. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um Autooxidation des Aldehyds zur Carbonsäure. Die Daten stimmen mit der Literatur überein.^[106]



Schema 55: PARIKH-DOERING Oxidation von α -Methyloctanol (**148**).

Im Folgenden wurde anstatt der literaturbekannten zweifachen Anwendung eines WITTIG-Reagenzes und eines HWE-Phosphonats^[76–78] versucht durch ein einzelnes Reagenz direkt zum Seitenkettenester **151** zu gelangen. Zwei Syntheseschritte, die Reduktion des Esters und anschließende Oxidation des Alkohols, konnten damit umgangen werden, was die Syntheseroute weniger linear macht. Das benötigte Reagenz musste jedoch erst synthetisiert werden. Zuerst wurde dafür ausgehend von n -Propanal (**218**) und Phosphonat **219** der α,β -ungesättigte Ester **220** nach WATANABE et al. synthetisiert.^[107] Dieser konnte durch eine WOHL-ZIEGLER-Bromierung zum bromierten Ester **221** umgesetzt werden.^[108] Folglich sollte eine ARBUZOV-Reaktion das benötigte Reagenz erbringen (Schema 56). Die Umsetzung des bromierten Esters mit PPh_3 oder $\text{P}(\text{OEt})_3$ schlug jedoch fehl. Es ist Literaturbekannt, dass in der ARBUZOV-Reaktion nur wenige sekundäre

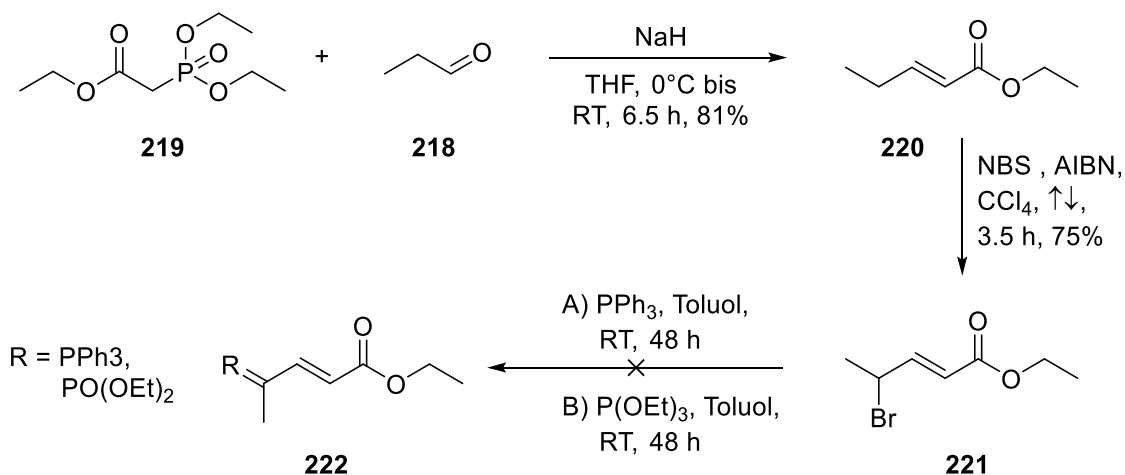
[105] M. Tsakos, L. L. Clement, E. S. Schaffert, F. N. Olsen, S. Rupiani, R. Djurhuus, W. Yu, K. M. Jacobsen, N. L. Villadsen, T. B. Poulsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1030–1035.

[106] Z. Wang, H. Yin, G. C. Fu, *Nature* **2018**, 563, 379–383.

[107] V. Sharma, G. T. Kelly, C. M. H. Watanabe, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4815–4818.

[108] E. Jecs, S. T. Diver, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4933–4937.

Alkylhalogenide reagieren.^[109] Literaturbekannte Ausnahmen sind 2-Iodpropan^[110] und Ethyl-2-brompropionat.^[111]



Schema 56: Fehlgeschlagene Synthese eines WITTIG- oder eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS (HWE)-Reagenz über eine ARBUZOV-Reaktion.

Eine andere Möglichkeit zur Synthese eines passenden Reagenzes ging direkt vom Phosphit **223** über eine Methylierung zum Diethylmethylphosphonat **224** aus.^[112] Eine weitere Methylierung und Formylierung lieferte Phosphonat **225** mit 31% Ausbeute.^[113] Ein weiterer Weg zum Phosphonat **225** war über Isomerisierung des Phosphits **223** mit Iod und anschließender Formylierung mit höherer Ausbeute möglich.^[114] Im Folgenden wurde durch eine WITTIG-Reaktion mit Phosphoniumbromid **227**^[115] die Phosphonate **229** und **230** in einem Verhältnis von 1:1,8 erhalten (Schema 57). Dieses Phosphonatgemisch war nicht trennbar, konnte aber im Gemisch eingesetzt werden, da bei der Olefinierung von einem Aldehyd mit Phosphonat **230** die Doppelbindung sich zum selben Produkt verschiebt wie bei der Olefinierung mit Phosphonat **229**.

[109] A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 415–430.

[110] A. E. Arbuzov, G. Kh. Kamai, O. N. Belorossova, *J. Gen. Chem. USSR* **1945**, 15, 766; *Chem. Abstr.* **1947**, 41, 105.

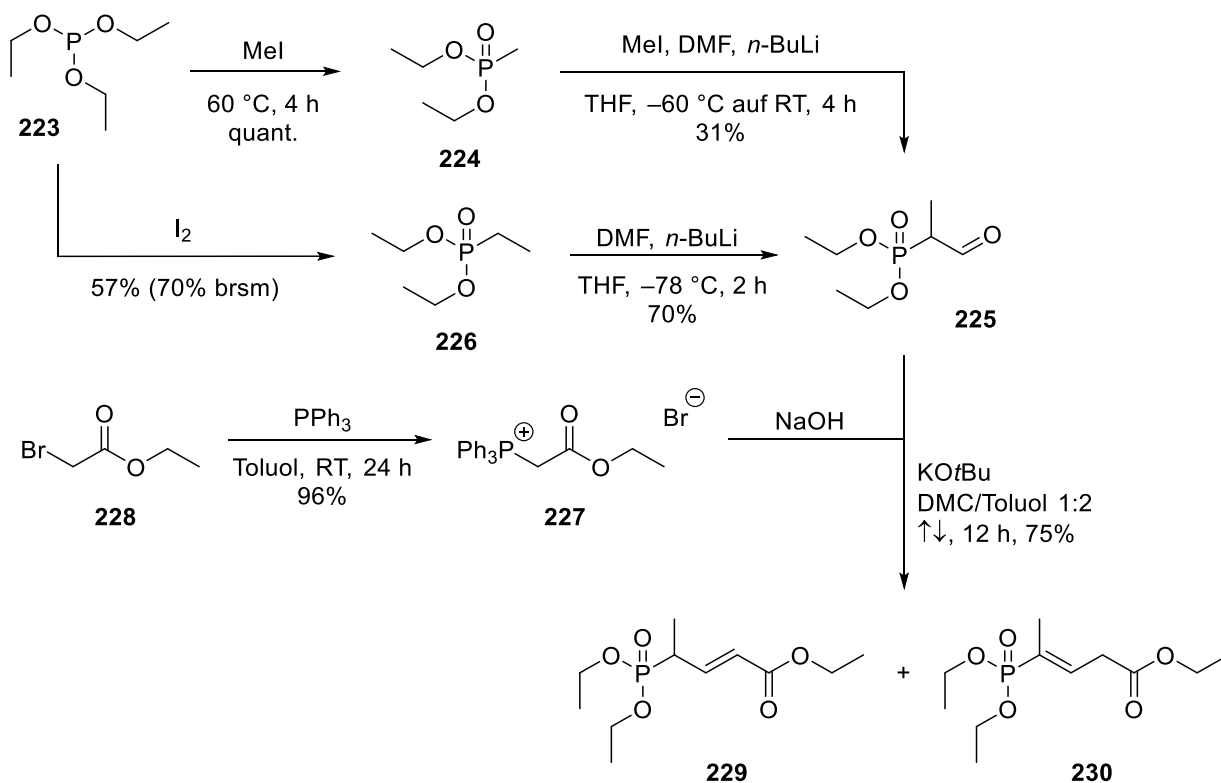
[111] A. E. Arbuzov, B. A. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1929**, 61, 1599; *Chem. Abstr.* **1930**, 24, 5289.

[112] A. Brunner, L. Hintermann, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2787–2792.

[113] N. Lohse-Fraefel, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12065–12081.

[114] V. K. Yadav, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 239–246.

[115] F. Manoni, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2628–2632.



Schema 57: Synthese des HWE-Reagenz zur Kupplung mit α -Methyloctanal (**217**).

Die HWE-Reaktion mit dem Phosphonatgemisch zum Seitenkettenester **151** verlief in einer Ausbeute von 46%. Zusätzlich wurde der (Z,E)-Ester **231** in 34% Ausbeute erhalten (Schema 52). Die beiden Diastereomere konnten mittels ¹H,¹H-NOESY-Korrelationen identifiziert werden (Abbildung 32). Die Wasserstoff-Atome an den Doppelbindungen ergaben unterschiedliche ¹H,¹H-Korrelationen.

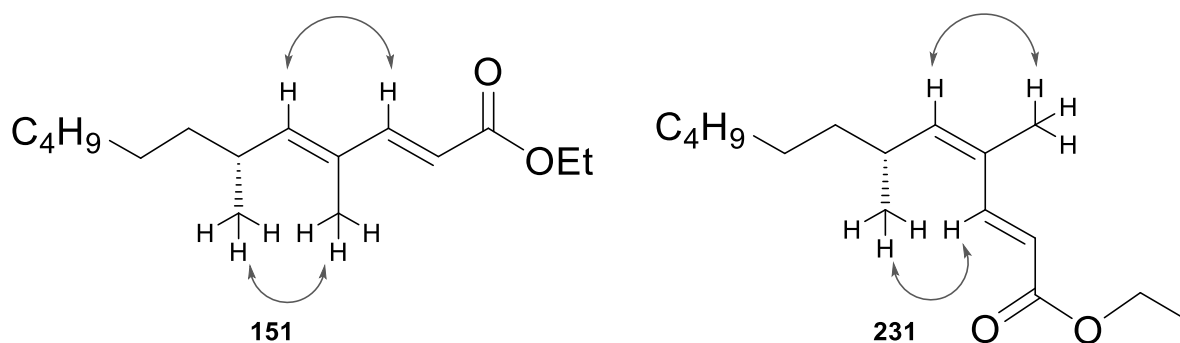
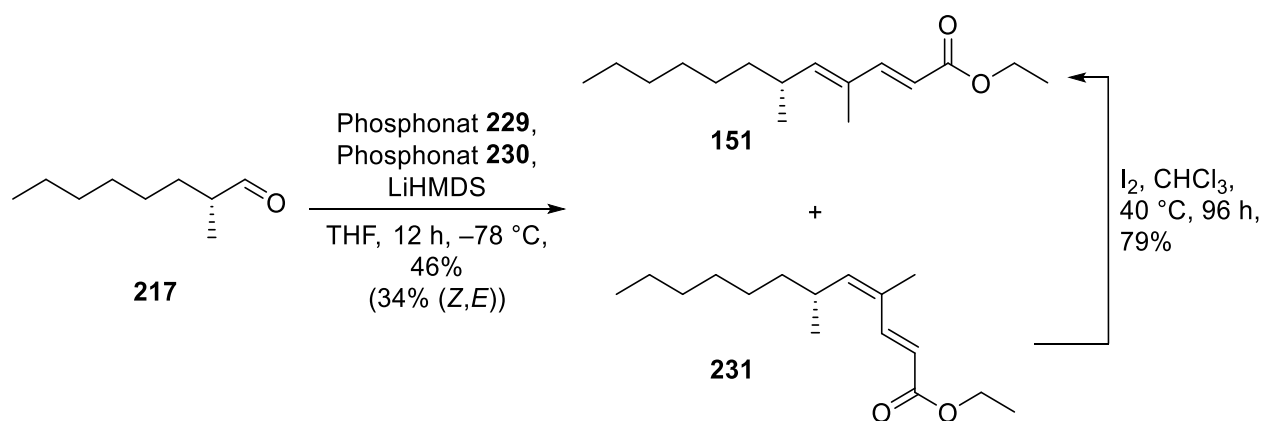


Abbildung 32: Relevante ¹H,¹H-NOESY-Korrelationen der HWE-Produkte.

Um ein besseres Verhältnis der beiden Diastereomere zu erhalten, wurde Toluol als Lösungsmittel bei der Reaktion verwendet. Das Diastereomerenverhältnis blieb jedoch unverändert, während sich die Ausbeute verringerte. Es wurden nur 25% Ausbeute des (E,E)-Esters **151** und 18% Ausbeute des (Z,E)-Esters **231** erhalten.



Schema 58: HWE-Reaktion zum Ester **151**.

Durch Isomerisierung mit Iod nach einer Methode von DING et al. konnte der (*E,E*)-Ester **151** in 79% Ausbeute ausgehend vom (*Z,E*)-Ester **231** überführt werden (Schema 58).^[116] Dadurch ergab sich eine Gesamtausbeute von 73% des Seitenkettenesters **151** ausgehend von α -Methyloctanal (**217**). Der Reaktionsfortschritt der Isomerisierung mit Iod wurde per ^1H -NMR-Analyse überwacht (Abbildung 33). Dabei ist der Umsatz nach fast zwei Stunden bereits bei 63%. Für eine Ausbeute von 79% ist jedoch eine Reaktionszeit von 96 Stunden nötig. Längere Reaktionszeit als 96 Stunden führte durch Nebenreaktionen zu Verunreinigungen im Produkt.

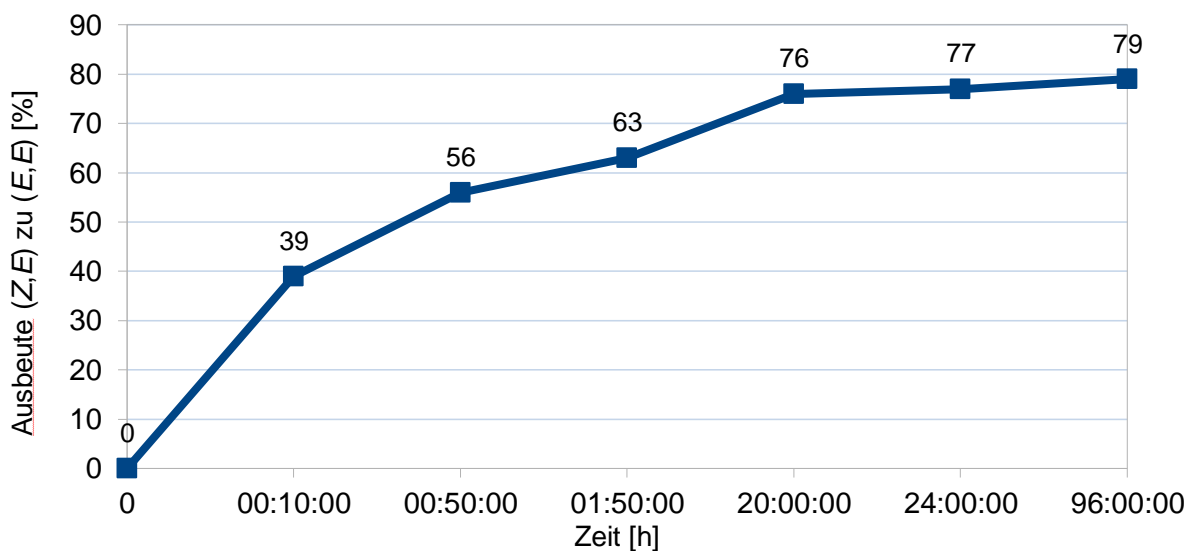


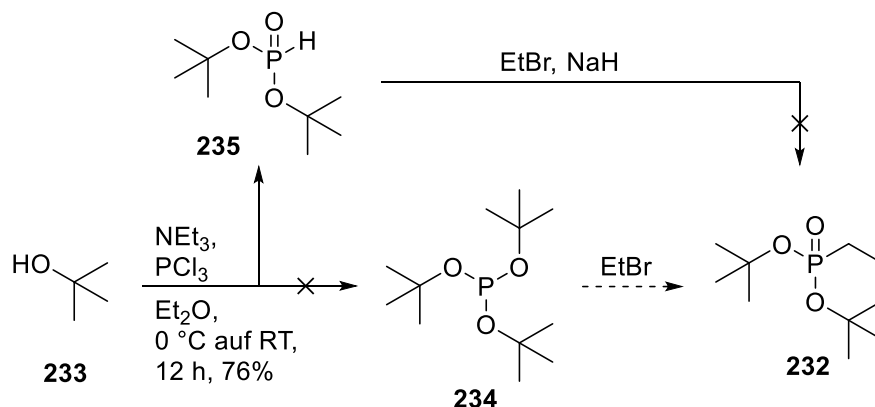
Abbildung 33: Reaktionsfortschritt der Isomerisierung mit Iod.

Um ein Isomerengemisch bei der HWE-Reaktion zu vermeiden, wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit von J. BRAND selektive Varianten der HWE-Reaktion untersucht.^[117] Während

[116] Z.-J. Li, L. Cai, R.-F. Mei, J.-W. Dong, S.-Q. Li, X.-Q. Yang, H. Zhou, T.-P. Yin, Z.-T. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 7197–7200.

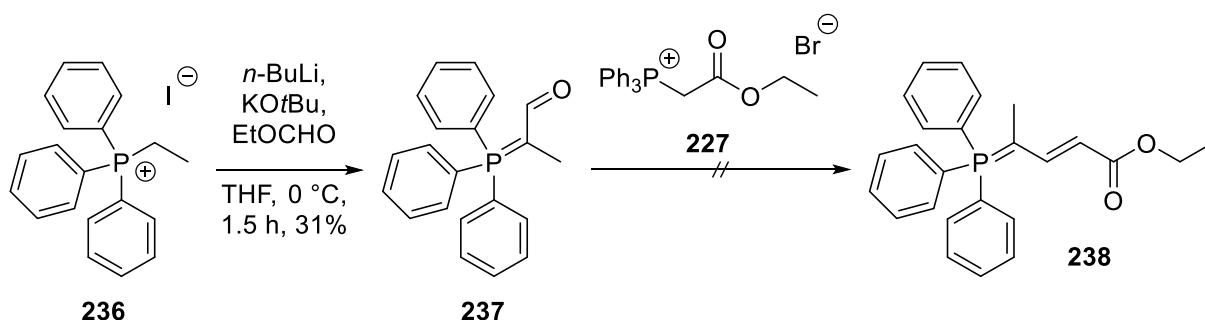
[117] J. Brand, Bachelorarbeit, Synthese der Seitenkette von Dankastatin C durch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion, Technische Universität Braunschweig, **2017**.

die STILL-GENNARI Variante mit $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ -Phosponaten selektiv *Z*-Alkene bevorzugt,^[118] gibt es die Möglichkeit den sterischen Anspruch der Ethylgruppen am Phosponat zu erhöhen. Der Versuch Di-*tert*-butylethylphosponat (**232**) zu synthetisieren verlief jedoch ohne Erfolg. Bei der Reaktion von *tert*-Butanol (**233**) mit PCl_3 und NEt_3 nach BORNHOP et al. entstand nicht wie erwartet Tri-*tert*-butylphosphit (**234**),^[119] sondern Phosponat **235** (Schema 59). Bei der ^1H -NMR-Analyse fiel direkt das Dublett bei einer Verschiebung von 7.93 ppm mit einer sehr hohen Kopplungskonstante von 681 Hz auf. Dies lässt sich durch die Kopplung vom Wasserstoff-Atom am Phosphor mit dem Phosphor-Atom, sowie der Keto-Enol-Tautomerie zum Phosphit erklären.



Schema 59: Fehlgeschlagene Synthese eines sterisch anspruchsvolleren Phosponats.

Auch der Versuch ein sterisch anspruchsvolles WITTIG-Reagenz zu synthetisieren verlief ohne Erfolg. Es konnte Phosphoniumiodid **236** mit Ethylformiat nach SCHLESSINGER et al. zum Aldehyd **237** formyliert werden.^[120] Im darauffolgenden Syntheseschritt fand jedoch keine Reaktion statt (Schema 60).



Schema 60: Fehlgeschlagene Synthese eines sterisch anspruchsvolleren WITTIG-Reagenzes.

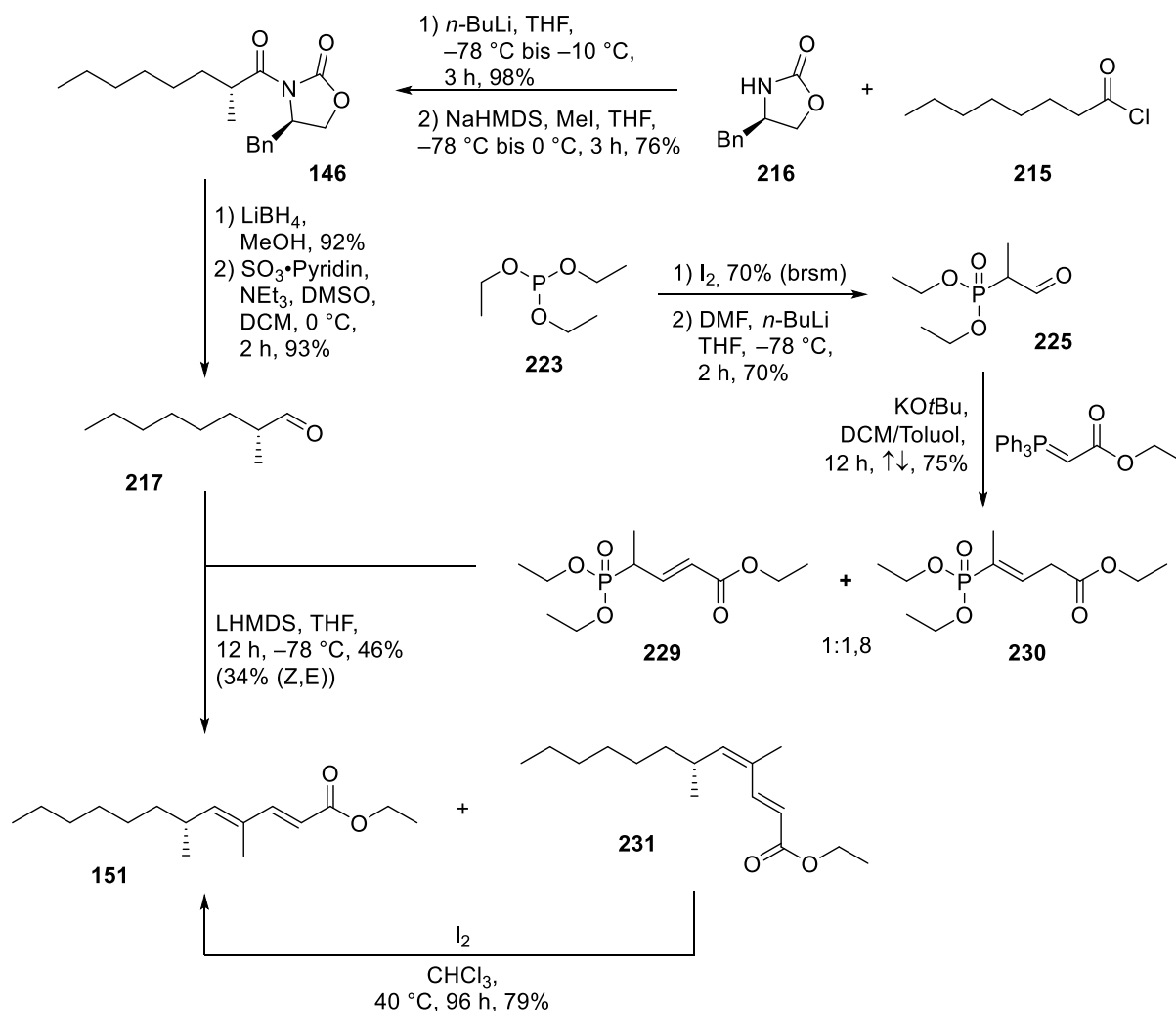
Die bekannten Synthesen der Seitenkette verlaufen nach WIPF et al. über zehn lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 10%,^[76] nach OGAMINO et al. mit acht linearen Stufen ausgehend vom Oxazolidinon **153** in einer Ausbeute von 28%^[77] und nach PIVA et al. über

[118] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.

[119] H. C. Manning, M. Bai, B. M. Anderson, R. Lisiak, L. E. Samuelson, D. J. Bornhop, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4707–4710.

[120] R. H. Schlessinger, M. A. Pass, S. Richardson, P. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2391–2394.

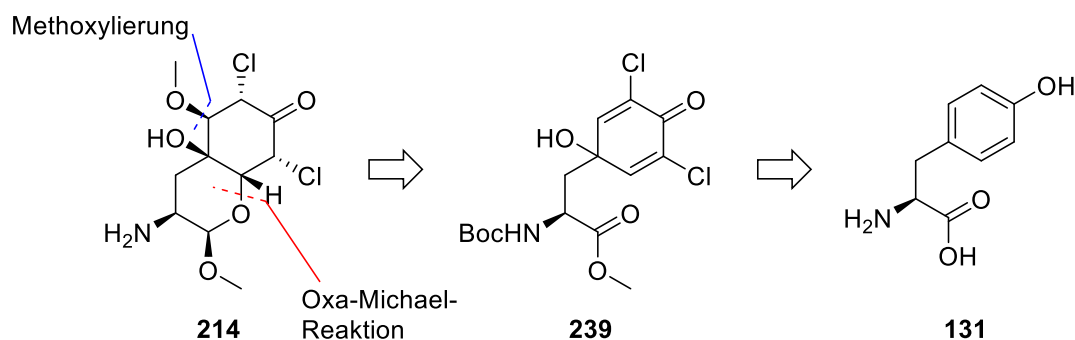
zwölf lineare Stufen in einer Ausbeute von 8%.^[78] Die hier neu entwickelte verbesserte konvergente Synthese hat ausgehend von *n*-Octansäurechlorid (**215**) fünf lineare Stufen, eine Gesamtausbeute von 47% und wird in Schema 61 noch einmal zusammengefasst.



Schema 61: Zusammengefasste optimierte Synthese der Seitenkette **151**.

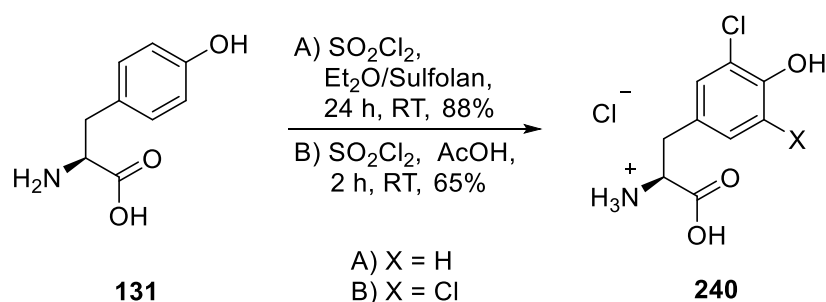
5.2.2 Synthese des Bicyclus ausgehend von L-Tyrosin

Die Synthese des Chroman-Bicyclus in Dankastatin C ist eine größere Herausforderung. Es gibt keine bekannten Synthesen für ähnliche bicyclische Systeme. Eine biomimetische Synthese würde von L-Tyrosin (**131**) ausgehen. Retrosynthetisch wurde als Schlüsselschritt der Synthese eine Oxa-MICHAEL-Reaktion geplant, die einen intramolekularen Ringschluss am Tyrosinring vollzieht. Dies könnte ausgehend von Tyrosinderivat **239** durchgeführt werden, welches aus Chlorierung, Schützung der Säure- und Aminofunktion und anschließender oxidativen Phenyliod(III)bis(acetat) (PIDA)-Reaktion von L-Tyrosin erhalten werden könnte (Schema 62).



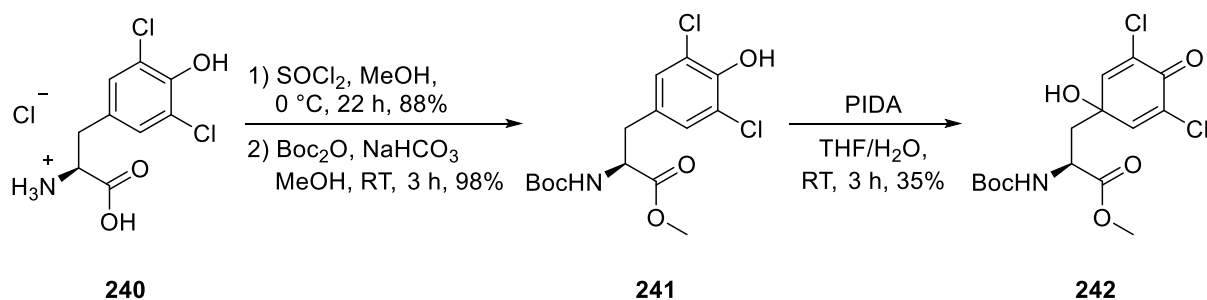
Schema 62: Retrosynthetischer Ansatz einer biomimetischen Synthese ausgehend von L-Tyrosin (**131**).

Für die Synthese eines MICHAEL-Systems wurde im ersten Schritt L-Tyrosin nach LAUTENS et al. mit Sulfurylchlorid in 65% Ausbeute einfach chloriert^[121] oder in 88% Ausbeute nach ALLEVI et al. zweifach chloriert (Schema 63).^[122]



Schema 63: Chlorierung von L-Tyrosin (**131**).

Das zweifach chlorierte Tyrosin **240** wurde nach Schützung des Amins mit Boc_2O und Schützung der Säurefunktion zum Methylester **241** umgesetzt. Im Anschluss konnte eine Reaktion mit PIDA zusätzlich zum MICHAEL-Akzeptor-System den tertiären Alkohol am späteren Brückenkopf-Kohlenstoff einführen (Schema 64). PORTER et al. verwendeten diese Reaktion für ein ähnliches Tyrosinderivat.^[123] Das Produkt konnte nur zusammen mit einem strukturähnlichen Nebenprodukt isoliert werden.



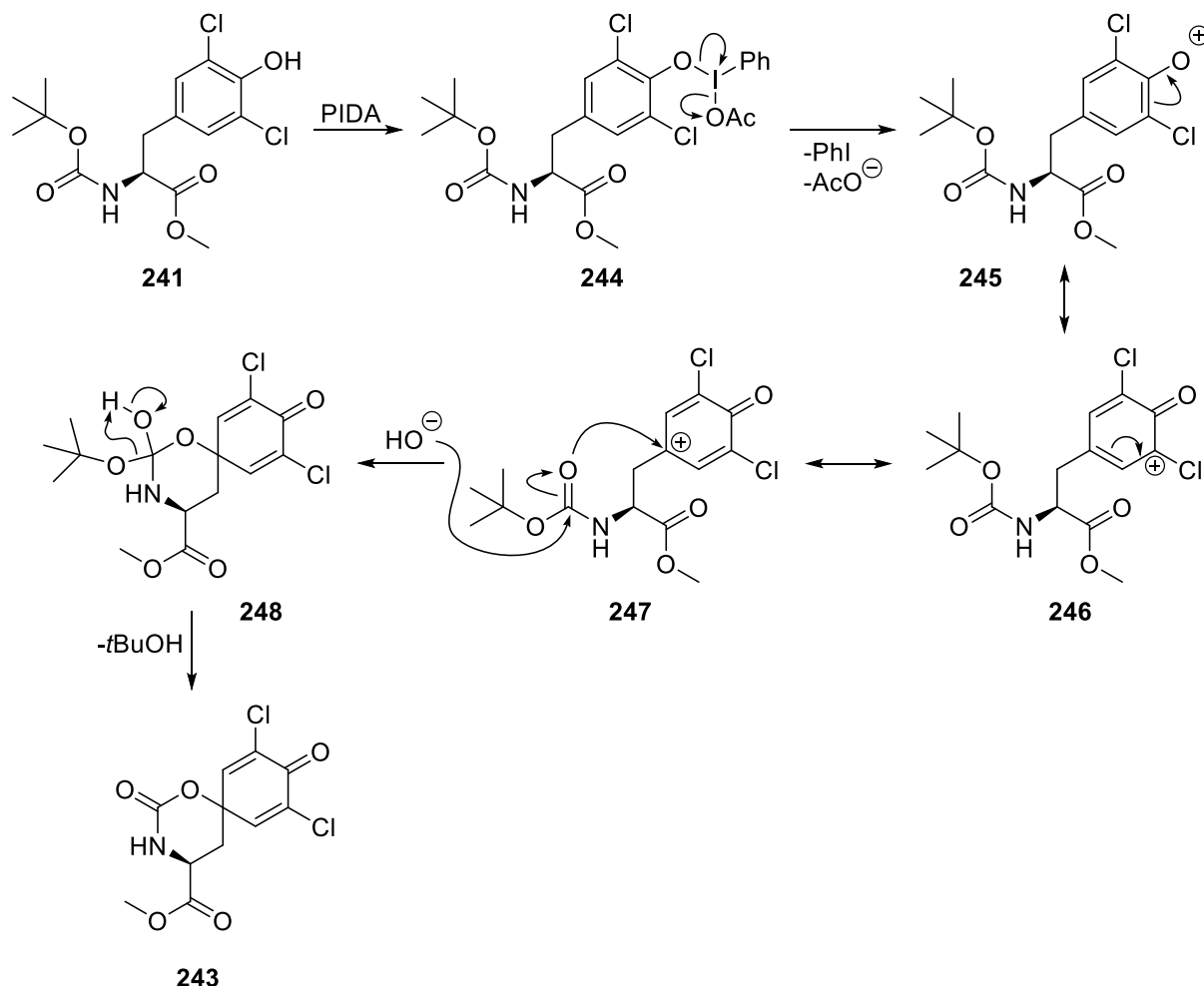
Schema 64: Schützung des chlorierten Tyrosins **240** und Umsetzung zum Keton **242**.

[121] J. A. McCubbin, M. L. Maddess, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2993–2996.

[122] P. Allevi, P. Olivero, M. Anastasia, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2004**, 47, 935–945.

[123] R. Shchepin, M. N. Möller, H.-Y. H. Kim, D. M. Hatch, S. Bartesaghi, B. Kalyanaraman, R. Radi, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17490–17500.

Bei dem Nebenprodukt könnte es sich um die Spiroverbindung **243** handeln. Die Bildung eines solchen Nebenprodukts könnte aufgrund des Abstands der Carbonyleinheit der Schutzgruppe zum entstehenden Kation bei der PIDA-Reaktion stammen. Im Mechanismus der PIDA-Reaktion entsteht nach Bildung des Addukts **244** mit dem PIDA-Reagenz das Oxoniumion **245**. Durch Stabilisierung der Ladung zum Kation **246** und **247** würde der Mechanismus üblicherweise über den Angriff des Lösungsmittels, hier H_2O , am tertiären Carbokation **247** laufen, um Keton **242** zu erhalten.^[124] Hier könnte aber ebenfalls die Boc-Schutzgruppe intramolekular angreifen, um Oxazin **248** zu bilden. Nach Eliminierung von *tert*-Butanol würde das Oxazinanon **243** entstehen (Schema 65).



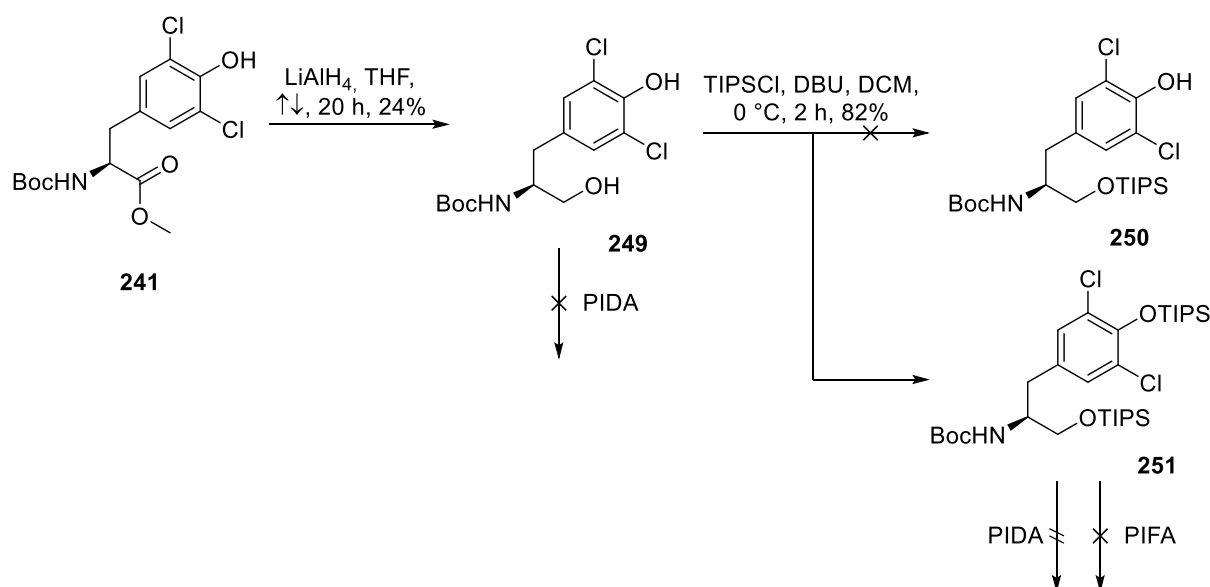
Schema 65: Mögliche Bildung der Spiroverbindung **243** als Nebenprodukt der PIDA-Reaktion.

Im erhaltenen doppelt α,β -ungesättigten Keton **242** sollte die Esterfunktion so umfunktioniert werden, dass eine Oxa-MICHAEL-Reaktion möglich wird. Dies wäre durch eine Reduktion erreichbar. Die Reaktion vom α,β -ungesättigten Keton **242** mit LiAlH_4 führte zur Zersetzung des Edukts. Folglich sollte die Ketofunktion vorerst geschützt werden. Jedoch war eine Schützung der Ketogruppe mit 1,2-Ethandiol, *o*-Ameisensäuretriethylester und *p*TSA in Toluol nach BARTH et al. nicht erfolgreich.^[125] Eine Alternative dazu wäre die Reduktion vor

[124] F.-X. Felpin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 409–412.

[125] M. Franck-Neumann, M. Miesch, F. Barth, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3537–3540.

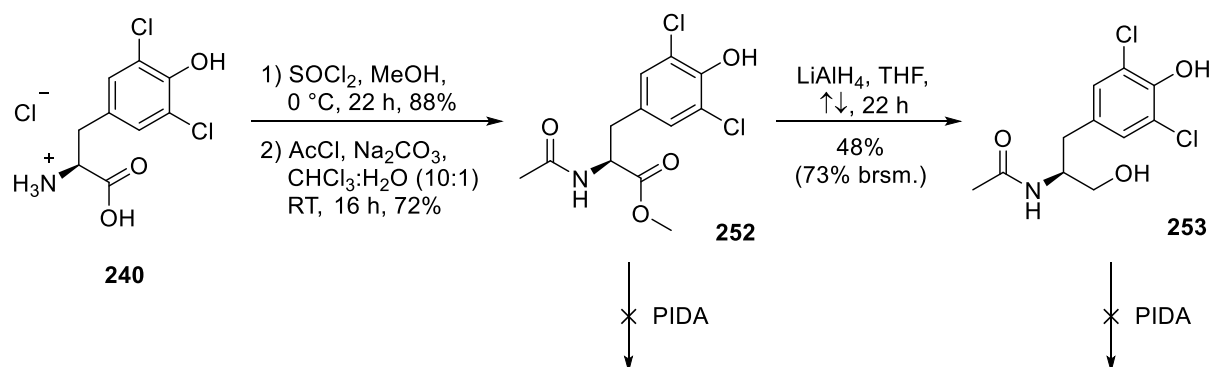
der PIDA-Oxidation durchzuführen. Dadurch könnte mit Tyrosinol **249**, welches aus Reduktion des Tyrosinderivats **241** mit LiAlH_4 erhalten werden konnte, die PIDA-Oxidation erfolgen. Die getesteten Reaktionen blieben jedoch erfolglos. Es wurde versucht durch TIPS-Schätzung des Alkohols eine Reaktion mit PIDA zu ermöglichen. TOHMA et al. schützten bereits selektiv die primäre Hydroxygruppe eines Tyrosinolderivats mit einer TIPS-Schutzgruppe.^[126] Es konnte aber nur das zweifach TIPS-geschätzte Tyrosinol **251** erhalten werden. Die zusätzliche Silylierung der phenolischen Hydroxygruppe sollte bei der PIDA-Reaktion jedoch nicht stören. FELPIN zeigte sogar, dass all seine verwendeten Substrate bei einer Silylschutzgruppe phenolischer Hydroxygruppen erhöhte Ausbeuten gegenüber nicht silylierten phenolischen Hydroxygruppen erbrachten.^[124] Doch auch hier zeigte sich kein Umsatz vom TIPS-geschützten Tyrosinol **251** bei der Reaktion mit PIDA, und Zersetzung bei der Reaktion mit PIFA (Phenyliod(III)bis(trifluoacetat)), dem reaktiveren Derivat von PIDA (Schema 66).



Schema 66: Weitere fehlgeschlagene Herangehensweise zum MICHAEL-System.

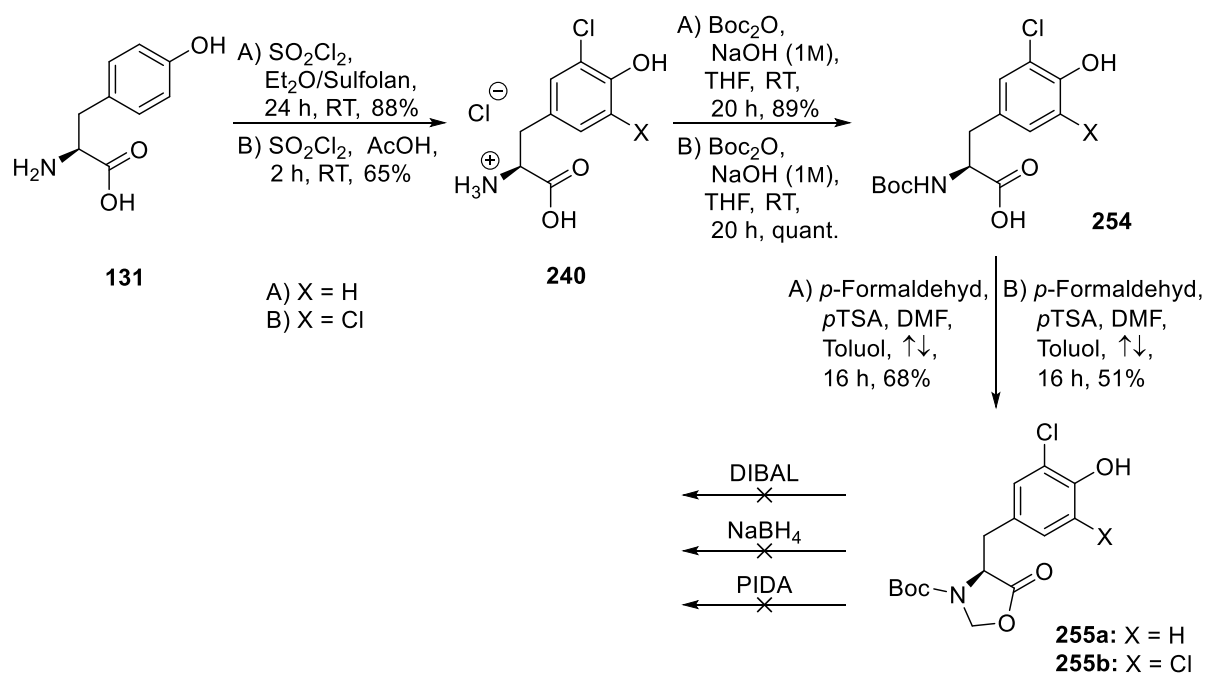
Der Wechsel der Boc-Schutzgruppe zur stabileren Acetyl-Schutzgruppe am Stickstoff führte beim Tyrosinol **253** zu keinem Ergebnis. Interessanterweise schlug ebenfalls die Reaktion vom Ester **252** mit PIDA fehl, obwohl diese beim Boc-geschützten Derivat **241** funktionierte (Schema 67).

[126] H. Tohma, Y. Harayama, M. Hashizume, M. Iwata, Y. Kiyono, M. Egi, Y. Kita, *J. Chem. Am. Soc.* **2003**, 125, 11235–11240.



Schema 67: Versuchte Synthese zum MICHAEL-System mit Acetyl-Schätzung.

Die Wahl der Schutzgruppe am Stickstoff scheint also mitentscheidend für den Erfolg der PIDA-Reaktion zu sein. Somit wurde versucht eine Schutzgruppe zu implementieren, die stabil ist und eine bessere Halbacetalbildung begünstigt. Dieses Halbacetal sollte eine Oxa-MICHAEL-Reaktion eingehen. Eine interessante Schätzung für Aminosäuren stellt die Umwandlung der Säure- und Aminogruppe zu einem Oxazolidinon dar. Dabei ist der Stickstoff tertiär geschützt und zugleich die Säurefunktion cyclisch verestert. Eine solche Methode zur Schätzung mit *p*-Formaldehyd, K₁₀ Montmorillonit unter Mikrowellenbestrahlung nach REDDY et al.^[127] führte nicht zum Erfolg. AUGUSTYN et al. setzten diese Schutzgruppe bereits bei Phenylalaninderivaten mit Dibrommethan und Kaliumcarbonat in Acetonitril unter Rückfluss ein und entschützten diese mit 6 M wässriger Salzsäure in 1,4-Dioxan.^[128] Diese Methode führte am Tyrosinderivat **254** nicht zum gewünschten Oxazolidinon **255**.



Schema 68: Schätzung der Aminosäurefunktion als Oxazolidinon.

[127] G. V. Reddy, G. V. Rao, D. S. Iyengar, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 4071–4077.

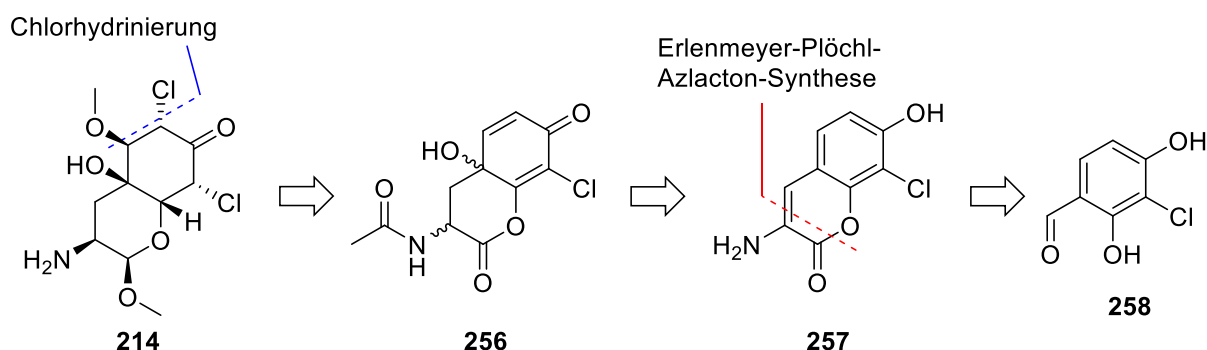
[128] E. Augustyn, K. Finke, A. A. Zur, L. Hansen, N. Heeren, H.-C. Chien, L. Lin, K. M. Giacomini, C. Colas, A. Schlessinger, A.A. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2616–2621.

Eine weitere Methode nach REDDY et al. mit *p*-Formaldehyd und *p*TSA in DMF und Toluol unter Rückfluss konnte schließlich erfolgreich umgesetzt werden.^[129] Es konnte das Oxazolidinon in 68% Ausbeute für das einfach chlorierte Tyrosinderivat **255a** und 51% Ausbeute für das zweifach chlorierte Tyrosinderivat **255b** synthetisiert werden. Eine darauf folgende PIDA-Reaktion war ebenso erfolglos, wie die Bildung eines Halbacetals mithilfe von DIBAL oder NaBH₄ (Schema 68).

Weitere Untersuchungen zur Oxidation an Tyrosinderivaten wurden mit Pb(OAc)₄ durchgeführt. GORSHKOVA et al. verwendeten dies bereits erfolgreich für 2,6-Halogenylphenole.^[130] Die Reaktion mit einem Tyrosinderivat verlief jedoch nur unter Zersetzung. Der Versuch CAN (Cer(IV)-ammoniumnitrat) zu verwenden war durch Zersetzung des Edukts ebenso erfolglos.

5.2.3 Synthese des Bicyclus über ein Cumarinderivat

Da Untersuchungen zur biomimetischen Syntheseroute keinen Bicyclus hervorbrachten, wurde versucht das bicyclische System auf anderem Wege zu erhalten. Eine Möglichkeit hierbei ist die Synthese eines Cumarins, da im Dankastatin C der Grundkörper eines vollständig gesättigten Cumarins vorhanden ist. Die retrosynthetische Analyse zeigte, dass sich die Chlorhydrin-Funktion ebenfalls am Ende durch Umsetzung mit hypochloriger Säure oder Epoxidierung und Ringöffnung mit Salzsäure nach LOUGHLIN et al. einführen lässt.^[131] Durch Hydrierung und PIDA-Oxidation lässt sich möglicherweise der Bicyclus **256** ausgehend vom Cumarin **257** erhalten. Die Cumarinsynthese könnte durch Reaktion mit Resorcylaldehyd **258** und *N*-Acetylglycin in einer Art ERLÉNMEYER-PLÖCHL-Azlacton-Synthese nach XI et al. durchgeführt werden (Schema 69).^[132]



Schema 69: Retrosynthese des Bicyclus über ein Cumarinderivat.

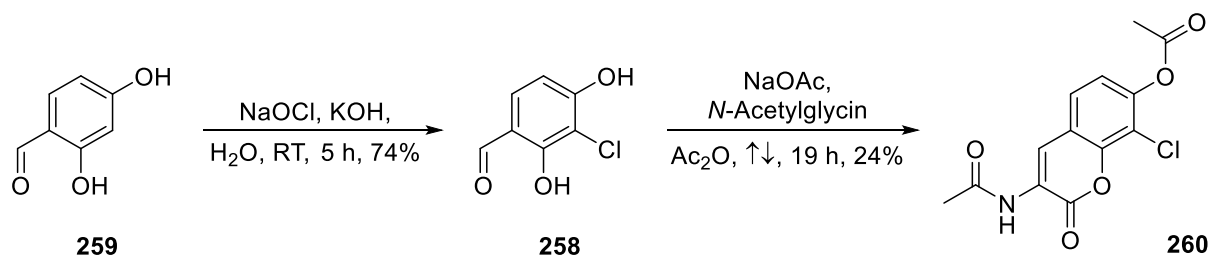
[129] G. V. Reddy, G. V. Rao, D. S. Iyengar, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2653–2656.

[130] O. P. Shestak, V. L. Novikov, E. P. Ivanova, N. M. Gorshkova, *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 19–22.

[131] W. A. Loughlin, I. D. Jenkins, L. C. Henderson, M. R. Campitelli, P. C. Healy, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3435–3440.

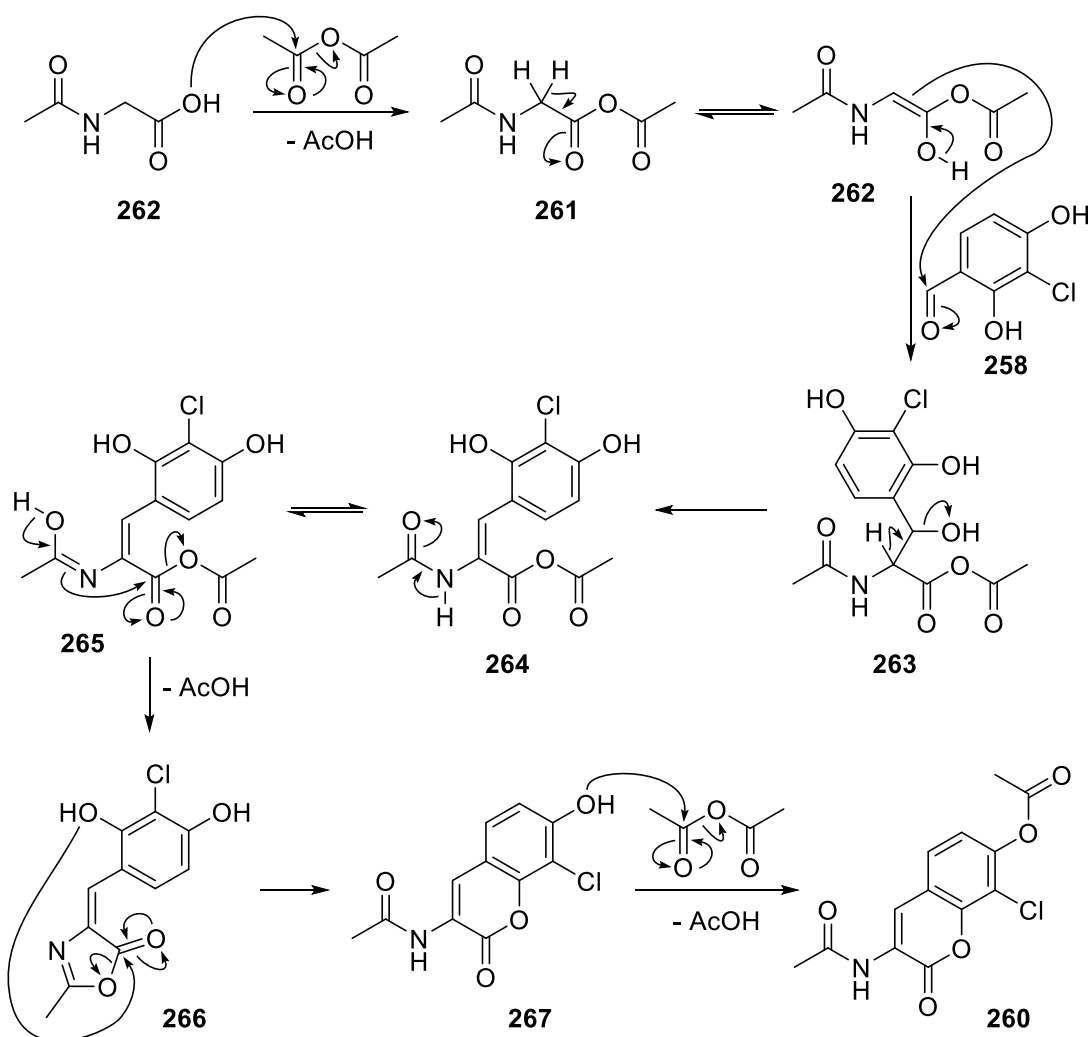
[132] L. Yi, H. Li, L. Sun, L. Liu, C. Zhang, Z. Xi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4034–4037.

Zuerst wurde β -Resorcylaldehyd (**259**) mit NaOCl nach CIUFOLINI et al. chloriert.^[133] Der chlorierte Benzaldehyd **258** konnte in 74% Ausbeute erhalten werden. Im Anschluss wurde Cumarin **260** durch Reaktion mit *N*-Acetylglycin und NaOAc in Ac₂O erhalten (Schema 70).



Schema 70: Aufbau eines Cumarinderivats.

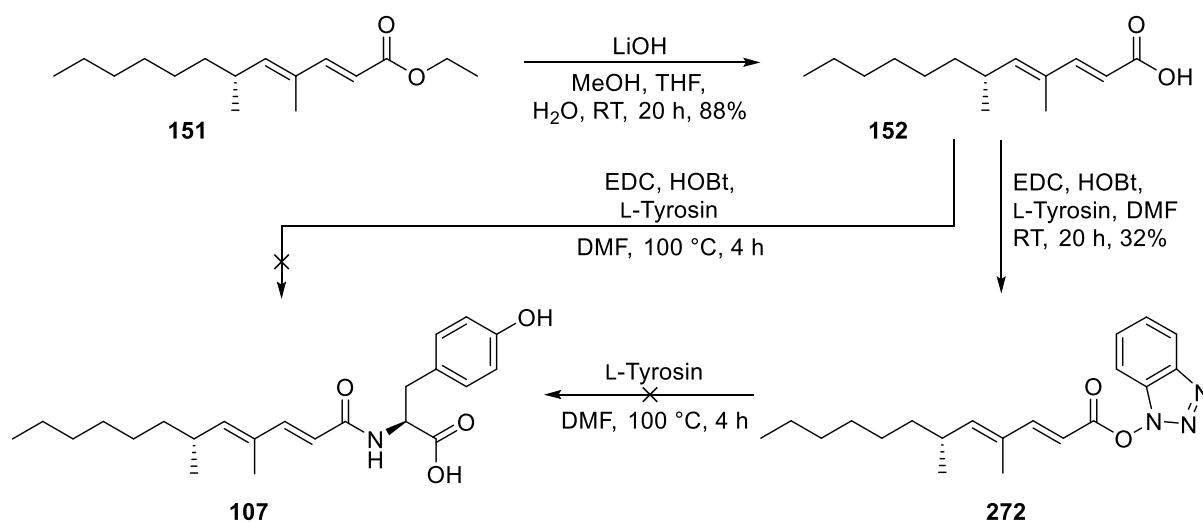
Die Isolierung des Cumarin **260** über säulenchromatographischer Reinigung erbrachte nur 9% Ausbeute. Durch Umkristallisation konnte die Ausbeute geringfügig erhöht werden. In Ethylacetat konnte die Ausbeute somit auf 13% und in Ethanol sogar auf 24% erhöht werden.



Schema 71: Mechanismus für die Reaktion zu Cumarin **260**.

[133] J. S. Tan, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4771–4774.

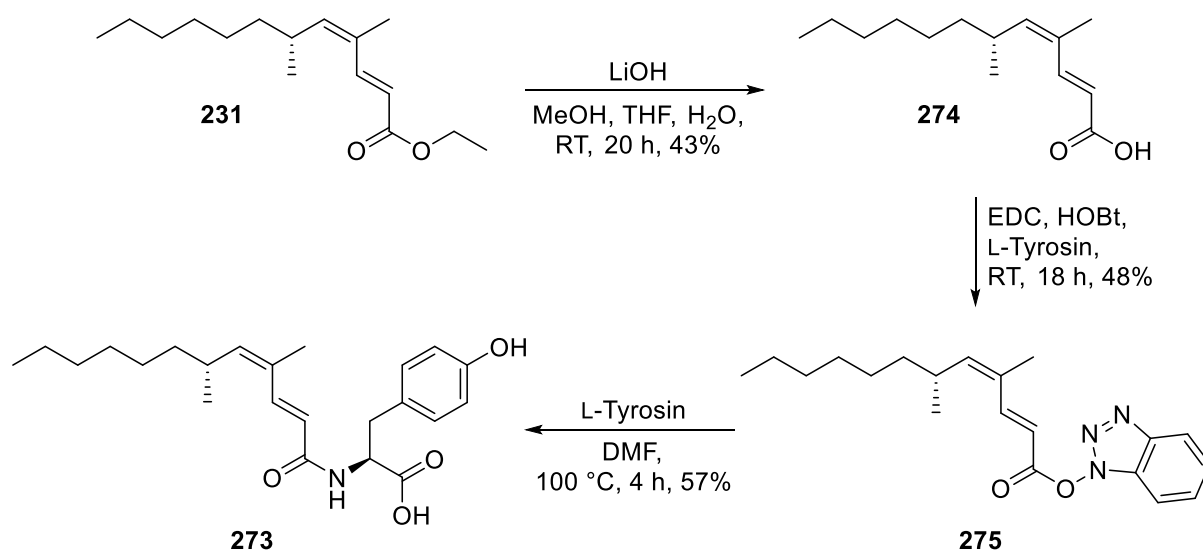
In der darauffolgenden Kupplungsreaktion mit EDC und HOBt konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Stattdessen konnte der HOBt-Ester **272** isoliert werden. Offensichtlich konnte die Säure-Funktion der Seitenkette zum aktivierten HOBt-Ester über EDC-Aktivierung überführt werden, reagierte dann jedoch nicht weiter. Um auszuschließen, dass eine Fehlerquelle beim Tyrosinderivat **270** liegt, in etwa durch Verunreinigungen, wurden die Kupplungsreaktionen mit kommerziellem L-Tyrosin (**131**) durchgeführt. Dadurch würde Gymnastatin N (**107**) entstehen, dessen Synthese bisher nur über PyBOP-vermittelte Kupplung mit an einem Harz gebundenem L-Tyrosin bekannt ist.^[134] Doch auch dabei konnte das Kupplungsprodukt nicht isoliert werden, sondern wieder der HOBt-Ester **272** (Schema 74).



Schema 74: Fehlgeschlagene Kupplungsreaktion zu Gymnastatin N (**107**).

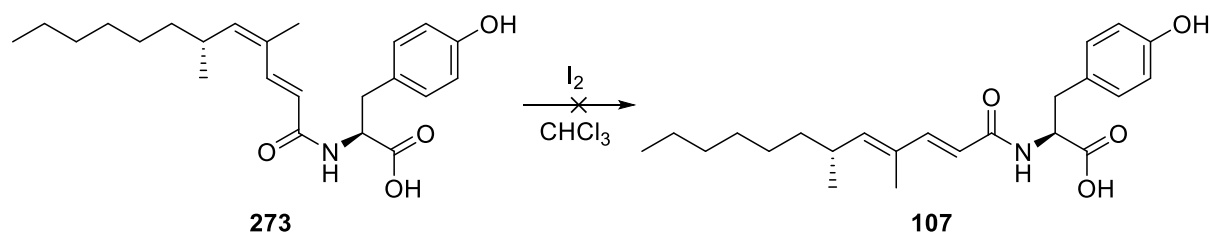
Erstaunlicherweise war die gleiche Reaktion mit dem (*Z,E*)-Ester **231** zu (*Z*)-Gymnastatin N (**273**) erfolgreich. Nach Verseifung von (*Z,E*)-Ester **231** zur Säure **274** konnte in der Kupplungsreaktion mit L-Tyrosin wieder nur der HOBt-Ester **275** erhalten werden. Doch dieser konnte anschließend erfolgreich mit L-Tyrosin gekuppelt werden (Schema 75).

[134] C. W. Phoon, B. Somanadhan, S. C. H. Heng, A. Ngo, S. B. Ng, M. S. Butler, A. D. Buss, M. M. Sim, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11619–11628.



Schema 75: Synthese von Z-Gymnastatin N (**273**).

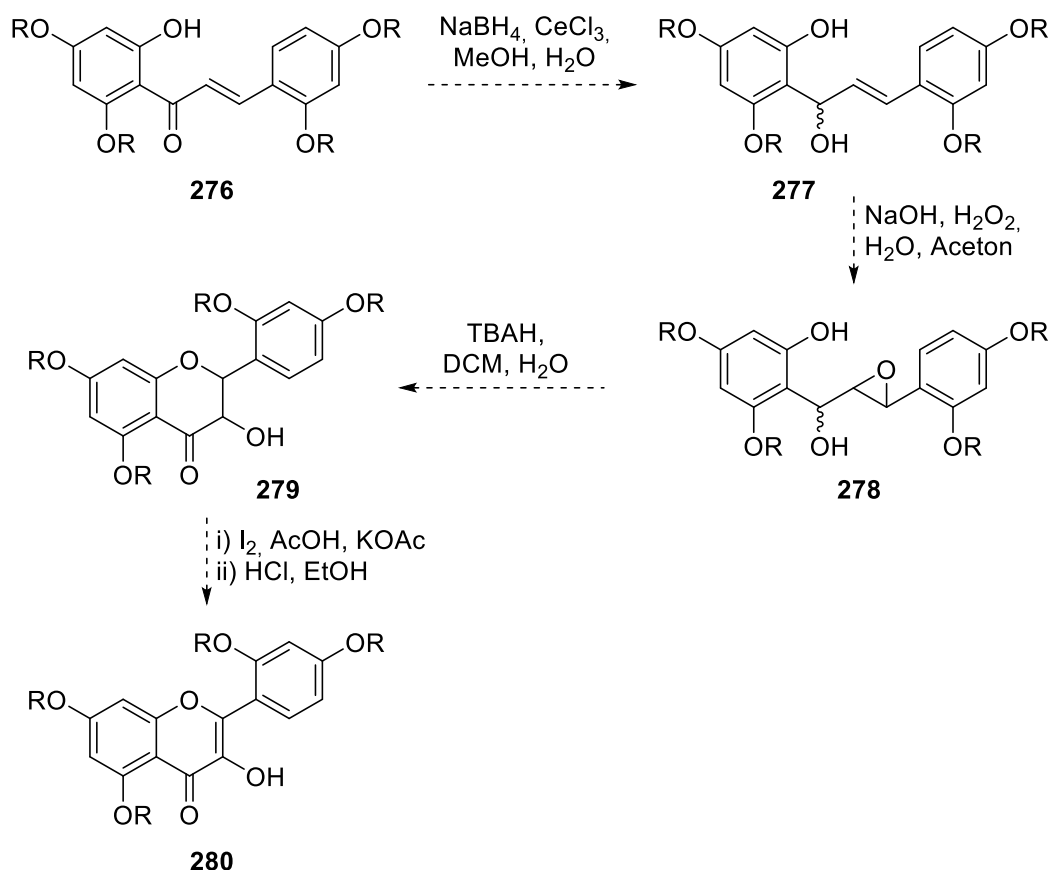
Leider konnte im Folgenden die Seitenkette nicht durch Isomerisierung mit Iod zu Gymnastatin N (**107**) überführt werden (Schema 76).



Schema 76: Fehlgeschlagene Isomerisierung von Z-Gymnastatin N (**273**).

6. Ausblick

Verbesserungen bei der Morinsynthese könnten durch eine Alternative der Cyclisierung entstehen. Dabei stellt sich die Frage, ob eine alternative Synthese ohne Schutzgruppen möglich ist. Dadurch würde die Demethylierung entfallen und die Polymerbildung unterbunden. Somit könnte von Beginn an ein saubereres Produkt der Synthese entstehen. Alternativ könnte die Synthese mit einer MOM-Schutzgruppe durchgeführt werden, die sich möglicherweise unter milderen Bedingungen abspalten lässt.



Schema 77: Mögliche verbesserte Synthese zu Morin.

Eine weitere Synthesestrategie könnte über Reduktion des Ketons vom Chalkon **276** führen. Dies funktionierte bei DUCKI et al. in einer Ausbeute von 99% bei einem 3,4,4',5-Tetramethoxychalkon.^[135] Im Folgenden könnte eine typische WEITZ-SCHEFFER-Epoxidierung zum Epoxid **278** führen. Diese wurde beispielsweise bereits von HUSAIN am 2-Hydroxychalkon durchgeführt.^[136] Eine Cyclisierung könnte mit Tetrabutylammoniumhydroxid (TBAH) zum Flavanonol **279** erreicht werden. ADAM et al. konnte dies bei 2-Hydroxychalkonepoxid mit 74% Ausbeute nachweisen.^[137] Letztendlich könnte eine Oxidation wie bei KREN et al. mit Iod und KOAc in Essigsäure zum Flavonol **280**

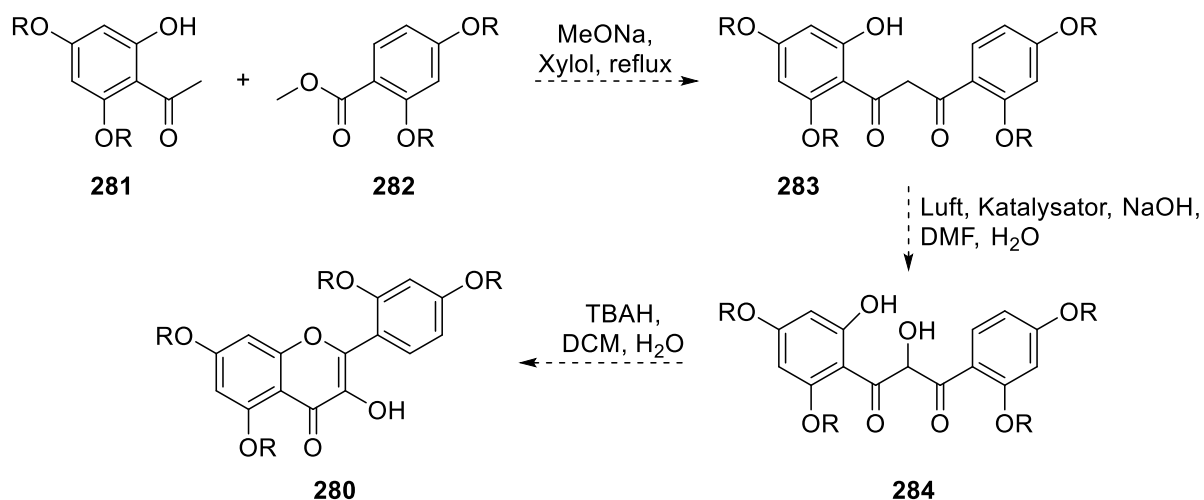
[135] S. Ducki, D. Rennison, M. Woo, A. Kendall, J. Fournier Dit Chabert, A. T. McGown, N. J. Lawrence, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7698–7710.

[136] A. Husain, *Asian J. Chem.* **2005**, 17, 624–626.

[137] T. Patonay, G. Tóth, W. Adam, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5055–5058.

führen, welches je nach Edukt noch demethyliert werden müsste. KREN et al. führte diese Reaktion bei verschiedenen Methoxy- und Hydroxyflavanonolen in 46–90% Ausbeute durch (Schema 77).^[138]

Eine andere Möglichkeit nach LI et al. führt über das Diketon **283**, welches an Luftsauerstoff mit einem Katalysator (z. B. KF, NaI, CuI) hydroxyliert wird.^[139] Dies wäre gerade für technische Zwecke ein umweltschonender und günstiger Syntheseschritt. Im Anschluss könnte α -Hydroxydion **284** möglicherweise säurekatalytisch zum Flavonol **280** kondensieren (Schema 78). Ob Methoxy- oder sogar Hydroxygruppen diese Reaktionen eingehen, sollte untersucht werden.



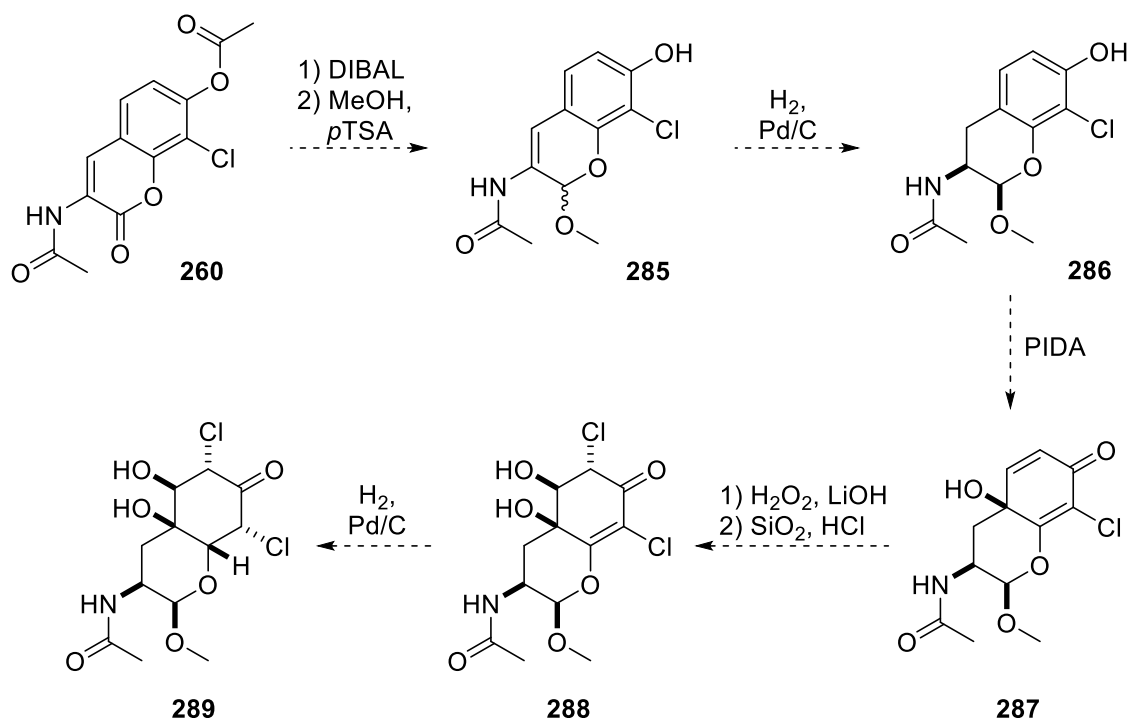
Schema 78: 2-Hydroxylierung eines 1,3-Diketones nach LI et al. mit anschließender Cyclisierung.

Die Synthese des Chroman-Bicyclus von Dankastatin C (**22**) bedarf weiterer Untersuchungen. Weitere Reduktionsmöglichkeiten müssten untersucht werden, um das Acetal **285** zu erhalten, welche mithilfe einer Hydrierung zum Cumarin **286** führen könnte. Der Einsatz ausgewählter chiraler Liganden bei der Hydrierung könnte das gewünschte Diastereomer hervorbringen. Eine PIDA-Reaktion würde die tertiäre Hydroxyfunktion einführen und ein einfacher zu funktionalisierendes System durch das doppelt α,β -ungesättigte Keton einbringen. Nach einer Methode von HEALY et al. könnte eine Methoxygruppe und das fehlende Chlor selektiv an der weniger substituierten Doppelbindung eingeführt werden.^[140] Eine stereoselektive Hydrierung könnte den Bicyclus **289** letztlich ermöglichen (Schema 79).

[138] P. Dzubák, M. Hajdúch, R. Gazák, A. Svobodová, J. Psotová, D. Walterová, P. Sedmerac, V. Kren, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3793–3810.

[139] Z. Li, T. Li, J. Li, L. He, X. Jia, J. Yang, *Synlett* **2015**, *26*, 2863–2865.

[140] W. A. Loughlin, I. D. Jenkins, L. C. Henderson, M. R. Campitelli, P. C. Healy, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3435–3440.



Schema 79: Mögliche Synthese des Bicyclus von Dankastatin C.

Für die Kupplungsreaktion des Bicyclus **214** an der Seitenkette **152** sollten verschiedene Kupplungsreagenzien untersucht werden, um eine optimale Ausbeute zu erhalten. Auch wenn es sich bei dem einen Kupplungspartner um ein primäres Amin handelt, könnten Reagenzien, die vor allem höhere Ausbeuten sekundärer Amine ermöglichen, hier zum Einsatz kommen. Mögliche Reagenzien könnten HATU (**290**) oder HBTU (**291**) bilden, aber auch BOP (**292**) bzw. PyBOP (**293**), welches gegenüber BOP kein karzinogenes HMPA bildet. Vor allem bei N-methylierten Aminosäuren wurden hier hohe Ausbeuten erreicht. Diese Reagenzien initiieren die Amidkupplung durch die Bildung eines aktiven HOBt-Esters aus der eingesetzten Säure, welches dann vom Amin angegriffen werden kann. Da das Problem aber nicht nur in der Bildung des HOBt-Esters liegt, sondern auch in der weiteren Umsetzung zum Amid, könnten Reagenzien wie BEP (**294**) hier erfolgreich eingesetzt werden. Dieses Pyridinderivat wurde vor allem bei Peptiden mit N-Alkyl oder α -C-Dialkylaminosäuren eingesetzt (Abbildung 34).^[141]

[141] A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557–6602.

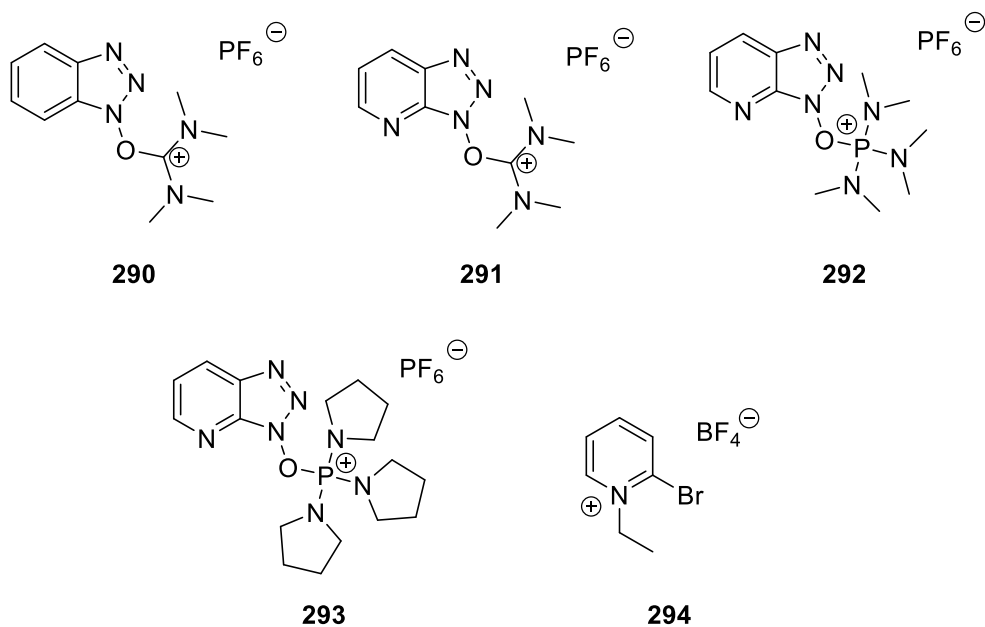


Abbildung 34: Kupplungsreagenzien zur Amidkupplung: HBTU (**290**), HATU (**291**), BOP (**292**), PyBOP (**293**), BEP (**294**).

7. Experimentaltteil

7.1 Chemikalien und Synthesen

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros Organics, abcr, Biesterfeld, Carl Roth, Honeywell, Merck und Sigma Aldrich in hoher Qualität bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die Reaktionen wurden, wenn nicht anders vermerkt, ohne Stickstoff als Schutzgas durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden in hoher Reinheit bezogen oder nach Literaturmethoden^[142] gereinigt und getrocknet. Für die Reinigungsschritte wurden destillierte Lösungsmittel technischer Qualität eingesetzt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die gereinigten Verbindungen.

Mikrowellenreaktionen wurden in einer MLS START 1500 Labormikrowelle der Firma MLS GmbH in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (QV-50-Druckbehälter, ca. 20 mL Volumen) durchgeführt. Das Gerät verfügt über ein Magnetron, welches kontinuierlich fokussierte Mikrowellenstrahlen erzeugt. Die Ausgabeleistung ist zwischen 0–1200 W einstellbar. Die Kontrolle der Reaktionstemperatur erfolgte mittels integrierten IR-Sensors.

7.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie: Dünnschichtchromatographie erfolgte an Kieselgel 60-Fertigkarten F₂₅₄ (Normalphase) und Kieselgel 60 RP-18-Fertigkarten F_{254S} (Umkehrphase) der Firma Merck. Bei UV-aktiven Substanzen fand eine Detektion durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm statt. Anderenfalls wurden sie mittels Behandlung mit KMnO₄-Färbereagenz (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 100 mg NaOH und 200 ml Wasser) oder durch Vanillin-Reagenz (4.3 g Vanillin, 100 mL Ethanol, 2.5 mL Schwefelsäure (konzentriert)) und anschließendem Erhitzen angefärbt.

Säulenchromatographie: Die säulenchromatographische Aufreinigung der Produkte wurde an Geduran[®] Si 60 Kieselgel (Normalphase) und LiChroprep[®] RP18-Kieselgel (Umkehrphase) der Firma Merck mit einer Korngröße von 40–63 μ m unter nicht definiertem Stickstoffdruck durchgeführt. Die verwendeten Eluenten sind jeweils angegeben.

Gegenstromverteilungschromatographie: Aufreinigungen von Rohprodukten erfolgten mittels einer halbpräparativen J-Type HPCCC-Anlage (Spectrum, Dynamic Extractions[®], UK, 125 ml Spulenvolumen) mit einer Flussrate von 4,0 mL/min und einer Coil-Geschwindigkeit von 1600 U/min bei der Elution und mit einer Flussrate von 8,0 mL/min und einer Coil-

[142] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of laboratory chemicals*, 4. Aufl., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2002**.

Geschwindigkeit von 500 U/min bei der Extrusion. Es wurde unter Verwendung des "Head-to-Tail" Modus getrennt. Die Detektion des Elutions-Extrusions-Ansatzes zur Fraktionierung des Probenmaterials erfolgte bei einer Wellenlänge von 210 nm.

7.3 Charakterisierung

Schmelzpunktbestimmung: Für die Bestimmung der Schmelzpunkte wurde ein Büchi 530 *Melting Point* Schmelzpunktmessgerät verwendet. Die Substanzen wurden in Glaskapillaren vermessen und die Werte sind nicht korrigiert.

Optische Rotationskraft: Die spezifischen optischen Drehwerte wurden an einem MCP 150 Kreispolarimeter der Firma Anton Paar gemessen und sind in $\text{deg}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ angegeben.

UV/Vis-Spektroskopie: Die Aufnahme der UV/Vis-Spektren erfolgte mittels eines *Cary 100 Bio* UV/Vis-Spektrometers der Firma Varian. Es sind jeweils die Wellenlänge λ der Absorptionsmaxima in nm und die logarithmische Extinktion ϵ in $\text{cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$ angegeben.

Fluoreszenz-Spektroskopie: Die Aufnahme der Fluoreszenz-Spektren erfolgte mittels eines *Cary Eclipse* Fluoreszenz-Spektrophotometers der Firma Varian. Es sind jeweils die Emissionswellenlänge λ_{em} in nm mit deren relative Intensität F zur Anregungswellenlänge λ_{ex} in nm der Absorptionsmaxima der UV/Vis-Spektren angegeben.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem Bruker *Tensor 27* mit Diamant-ATR aufgenommen. Die Absorptionen sind als Wellenzahl in cm^{-1} angegeben. Die Intensitäten der Banden sind mit w (weak), m (medium), s (strong) und gegebenenfalls mit br (broad) gekennzeichnet.

Massenspektrometrie: Für ESI-Messungen wurde ein LTQ-Orbitrap Velos Spektrometer der Firma ThermoFisher Scientific verwendet. Die Auflösung war hierbei auf 100000 (400 u Halbwertsbreite) eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 50 bis 1200 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.3–2.8 kV (pos.) bzw. 1.7–2.5 kV (neg.). Als Lösungsmittel wurde MeOH ($c = 50 \mu\text{g/mL}$ versetzt mit 0.1 mg/mL Tetradecyltrimethylammoniumbromid) bei einer Flussrate von etwa 1 $\mu\text{L/min}$ verwendet.

Bei DCMS-ESI-Messungen (Expression CMS) mit einem CAMAG TCL-MS-Interface wurden Massenbereiche von 100 u bis 800 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.0 kV (pos. und neg.) und die Quelltemperatur 250 °C. Als Lösungsmittel wurde MeOH mit 0.1% HCOOH bei einer Flussrate von 0.2 mL/min verwendet. Die Kalibrierung erfolgte ³ eines Standards (Agilent Tune-Mix) auf 4 Referenzsubstanzen im Massenbereich 100 u bis 800 u.

Für GC-MS wurde ein JMS-T100GC (GCAccuTOF, JEOL, Japan) EI-Massenspektrometer bei 70 eV gekoppelt an einen Agilent 6890 Gaschromatographen (analytische Säule: Phenomenex ZB5-MS, 30 m x 0.25 mm I.D., 0.25 µm Filmdicke) verwendet. Der Gaschromatograph wurde mit einer Injektortemperatur von 250 °C und mit einem Split von 10:1 betrieben. Die Messungen wurden mit einem Temperaturprogramm durchgeführt: 70 °C Ausgangstemperatur, 3 min isotherm, 10 °C/min Heizrate bis 300 °C.

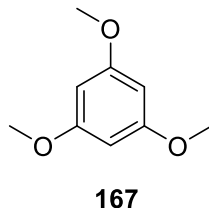
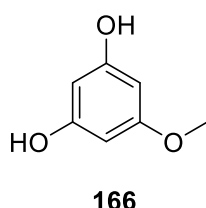
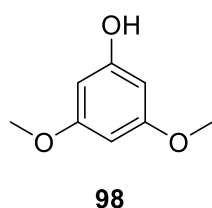
Angegeben sind die Massenzahlen m/z in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Aus den Isotopenmustern der Massenspektren werden die häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massen sind zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Moleküliions angegeben sowie die Abweichung gegenüber der berechneten Masse (Δ) in ppm.

NMR-Spektroskopie: 1D- und 2D-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DPX-200 (200 MHz für ^1H , 50 MHz für ^{13}C), AVII-300 (300 MHz für ^1H , 75 MHz für ^{13}C), AVIIHD300N (300 MHz für ^1H , 75 MHz für ^{13}C), AV III 400 (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C), AVIIHD500 (500 MHz für ^1H , 125 MHz für ^{13}C) und AV-II 600 (600 MHz für ^1H , 150 MHz für ^{13}C) der Firma Bruker gemessen. Alle Spektren wurden bei 293.15 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zum externen Standard TMS oder zum internen Standard des verwendeten Lösungsmittels angegeben. Die Signale wurden den einzelnen Kernen aufgrund von $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC- und $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Experimenten zugeordnet. Die Multiplizitäten sind mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) oder Kombinationen von diesen bezeichnet, verbreiterte Signale sind zusätzlich mit br (breit) gekennzeichnet. Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben und es handelt sich, wenn nicht anders angegeben, um J_{HH} -Kopplungen. Deuterierte Lösungsmittel wurden bei der Firma Deutero GmbH erworben. Die Datenprozessierung erfolgte mit der Computersoftware TopSpin™ der Firma Bruker und MestReNova der Firma Mestrelab Research SL. Flavonoidstrukturen wurden nach IUPAC-Nummerierung benannt, die restlichen Signale nach Strukturmotiven.

HPLC: Für HPLC-Analytik wurde eine Merck Hitachi L-6200 Intelligent Pump Gradientenpumpe mit einem L-4200 UV-Vis Detektor (Detektion bei 220 nm) an einer Purospher® STAR RP-18 endcapped Säule (250 mm x 4 mm, 5 µm, 1.0 mL/min Flussrate) verwendet. Als Eluent diente eine Mischung aus Methanol und einer wässrigen 0.02 M KH_2PO_4 -Lösung in HPLC-Qualität.

7.4 Synthesevorschriften

5.1.1 3,5-Dimethoxyphenol (**98**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Phloroglucin (**93**, 80.0 g, 634 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (400 mL) gelöst. Es wurde langsam Schwefelsäure (95%, 46.3 mL, 825 mmol, 1.3 Äq.)

zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 26 h bei 80 °C unter Rückfluss gerührt. Im Anschluss wurde 10%ige wässrige Kaliumcarbonat-Lösung (800 mL) und Toluol (300 mL) zugegeben. Nach Separieren der Phasen wurde die wässrige Phase zweimal mit Toluol (je 300 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde daraufhin mit 2 M HCl-Lösung auf $pH < 2$ gebracht und dreimal mit Ethylacetat (je 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels fraktionierter Destillation wurde 3,5-Dimethoxyphenol **98** (81.2 g, 527 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten. Zusätzlich wurden 1,3,5-Trimethoxybenzol (**167**, 4.71 g, 28.0 mmol, 4.4%) und 3,5-Dihydroxyanisol (**166**, 2.76 g, 19.1 mmol, 3.0%) jeweils als farblose Öle erhalten.

Verbindung **98**:

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: $R_f = 0.40$.

Sdp.: 142 °C (0.1 bar).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.08$ (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, 4-*H*), 6.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, 2-*H*, 6-*H*), 5.19 (s, 1H, OH), 3.75 (s, 6H, OCH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 162.0$ (2C, $C_{Ph}-OCH_3$), 157.7 ($C_{Ph}-OH$), 94.6 (2C, C-2, C-6), 93.5 (C-4), 55.7 (2C, OCH_3).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3384$ (m, br), 3003 (w), 2942 (w), 2842 (w), 1595 (s), 1500 (m), 1458 (m), 1433 (m), 1342 (m), 1294 (m), 1192 (s), 1139 (s), 1052 (s), 992 (m), 973 (m), 924 (m), 818 (s), 679 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 267 (2.79), 206 (4.60).

Verbindung 166:

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: $R_f = 0.36$.

Schmp.: 63–65 °C.

Sdp.: 168 °C (0.1 bar).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.15$ (s, 2H, OH), 5.82 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, 2-*H*), 5.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, 4-*CH*, 6-*H*), 3.62 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 161.1$ ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{-OCH}_3$), 159.0 (2C, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-OH}$), 95.4 (C-2), 92.6 (2C, C-4, C-6), 54.7 (OCH_3).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3190$ (m, br), 3011 (m), 2845 (m), 1602 (s), 1476 (s), 1431 (m), 1402 (m), 1340 (s), 1193 (m), 1136 (s), 1049 (s), 1003 (s), 943 (m), 807 (s), 670 (s), 626 (m), 579 (m).

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 267 (2.69), 225 (3.72).

Verbindung 167:

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: $R_f = 0.78$.

Schmp.: 47–49 °C.

Sdp.: 135 °C (0.1 bar).

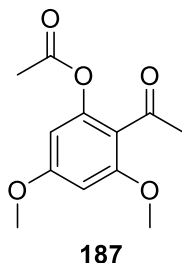
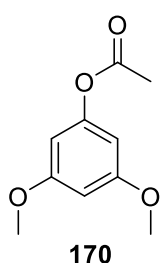
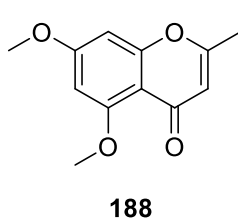
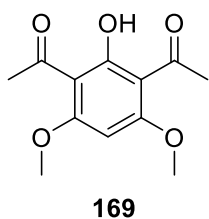
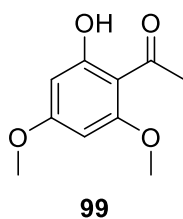
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.09$ (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-H}$), 3.77 (s, 9H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.6$ (3C, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-OCH}_3$), 92.9 (3C, C_{Ph}), 55.3 (3C, OCH_3).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3377$ (w, br), 2975 (w, br), 2918 (w, br), 1781 (m), 1696 (s), 1568 (w), 1488 (m), 1409 (m), 1316 (m), 1265 (m), 1155 (s), 1043 (m), 1009 (m), 973 (m), 870 (m), 841 (m), 768 (m), 722 (m), 676 (m), 634 (m), 580 (m).

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 265 (2.76), 215 (3.94).

5.1.2 1-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)ethan-1-on (**99**)



A) Unter Schutzgasatmosphäre wurde Bortrichlorid (1 M in DCM, 511 mL, 511 mmol, 1.0 Äq.) auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 78.8 g, 511 mmol, 1.0 Äq.), in DCM (200 mL) vorgelöst und über 30 min langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemp. gebracht und für 30 min gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 30 min Acetylchlorid (47.4 mL, 664 mmol, 1.3 Äq.), vorgelöst in DCM (100 mL), zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde 1 M HCl-Lösung (1.00 L)

zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung im Vakuum vom Dichlormethan größtenteils befreit. Die Reaktionslösung kann ohne weitere Aufarbeitung für die Folgereaktion eingesetzt werden. Durch anteilige säulenchromatographische Aufreinigung konnte Acetophenon **99** (hochgerechnet: 80.2 g, 409 mmol, 80%) als farbloser Feststoff erhalten.

B) Unter Schutzgasatmosphäre wurden 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 1.00 g, 6.49 mmol, 1.0 Äq.) und ZnO (0.04 g, 0.492 μmol , 0.08 Äq.) in Acetylchlorid (0.6 mL, 8.43 mmol, 1.3 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wurde in DCM (50 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (2:1)] wurde Acetophenon **99** (879 mg, 4.48 mmol, 69%) und Ester **170** (176 mg, 897 μmol , 14%) jeweils als farbloser Feststoff und Acetophenon **169** (1 mg, 266 μmol , 4.1%) als grüner Feststoff erhalten.

C) Es wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 6.00 g, 38.9 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (50 mL) gelöst. Ein homogenisiertes Gemisch aus Phosphorpentoxid (6.63 g, 46.7 mmol, 1.2 Äq.) und SiO_2 (6.63 g) wurde zu der Reaktionslösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Nachdem dem Filtrat wässrige HCl Lösung (1 M, 250 mL) zugegeben wurde, wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit DCM (je 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt kann ohne weitere Aufarbeitung für die Folgereaktion eingesetzt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (2:1)] wurden Acetophenon **99** (5.34 g, 27.2 mmol, 70%) und Ester **170** (2.00 g, 10.2 mmol, 26%) jeweils als farbloser Feststoff, Acetophenonester **187** (236 mg, 990 μmol , 2.5%) als grüngrauer Feststoff, Acetophenon **169** (79 mg, 330 μmol , 0.8%) als grüner Feststoff und Isocoumarin **188** (43 mg, 194 μmol , 0.5%) als farbloser Feststoff erhalten.

Verbindung 99:

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: $R_f = 0.73$.

Schmp.: 79–82 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.03$ (s, 1H, OH), 6.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 5-*H*), 5.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 3-*H*), 3.85 (s, 3H, *o*- C_{Ph} - OCH_3), 3.82 (s, 3H, *p*- C_{Ph} - OCH_3), 2.61 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.2$ (C=O), 167.6 (*p*- C_{Ph} - OCH_3), 166.1 (*o*- C_{Ph} - OCH_3), 162.9 (*o*- C_{Ph} -OH), 106.0 (C_{Ph} -C=O), 93.5 (C-5), 90.75 (C-3), 55.5 (2C, OCH_3), 32.9 (CH_3).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3103$ (w, br), 3008 (w), 2945 (w, br), 2849 (w, br), 2705 (w, br), 2599 (w, br), 1613 (s), 1457 (m), 1441 (m), 1423 (m), 1389 (m), 1366 (m), 1325 (m), 1269 (s), 1220 (s), 1205 (s), 1155 (s), 1112 (m), 1081 (m), 1045 (m), 1030 (m), 962 (m), 941 (m), 893 (m), 835 (s), 806 (m), 744 (m), 715 (w), 690 (w), 657 (m), 628 (w), 596 (m), 557 (m), 531 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 286 (4.26), 209 (4.21).

MS (ESI): m/z (%) = 197 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (49), 219 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI+): $m/z = 219.06279$ (0.1 ppm, ber. 219.06278 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$).

Verbindung 169:

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: $R_f = 0.20$.

Schmp.: 116 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.23$ (s, 1H, COH), 5.95 (s, 1H, C_{Ph} -*H*), 3.91 (s, 6H, OCH_3), 2.55 (s, 6H, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.0$ (2C, C=O), 163.8 (COH), 163.5 (2C, COCH_3), 109.0 (C_{Ph} -H), 85.9 (2C, C_{Ph} -C=O), 55.7 (2C, COCH_3), 32.7 (2C, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 2993$ (w), 2950 (w), 2851 (w), 2614 (w), 2166 (w), 2025 (w), 1769 (w), 1697 (m), 1586 (s), 1462 (m), 1412 (m), 1354 (m), 1270 (s), 1209 (s), 1177 (s), 1128 (s), 1093 (s), 1021 (m), 990 (m), 950 (m), 895 (m), 799 (m), 727 (m), 589 (m), 552 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 285 (4.14), 265 (4.11), 210 (4.06).

MS (ESI): m/z (%) = 261 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (49), 499 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI+): $m/z = 261.07313$ (0.8 ppm, ber. 261.07334 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$).

Verbindung 170:

DC [Petrolether/Ethylacetat (9:1)]: $R_f = 0.25$.

Schmp.: 35–37 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.34$ (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, 4-*H*), 6.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, 6-*H*, 2-*H*), 3.77 (s, 6H, O- CH_3), 2.28 (s, 3H, OCOCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.3$ (C=O), 161.1 (2C, 3-C, 5-C), 152.2 (1-C), 100.2 (2C, 2-C, 6-C), 98.2 (4-C), 55.4 (2C, O- CH_3), 21.1 (OCOCH_3).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 2960$ (w), 2840 (w), 1755 (m), 1593 (s), 1465 (m), 1426 (m), 1375 (m), 1293 (w), 1194 (s), 1126 (s), 1049 (m), 968 (m), 922 (m), 890 (m), 808 (m), 724 (m), 675 (m), 626 (m), 588 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 275 (3.17), 270 (3.17), 221 (3.80).

MS (ESI): m/z (%) = 219 [$\text{M} + \text{Na}]^+$ (93), 415 [$2\text{M} + \text{Na}]^+$ (100).

HRMS (ESI+): $m/z = 219.06272$ (0.3 ppm, ber. 219.06278 [$\text{M} + \text{Na}]^+$).

Verbindung 187:

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: $R_f = 0.48$.

Schmp.: 98 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.36$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6-*H*), 6.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 4-*H*), 3.85 (s, 3H, 3-O CH_3), 3.81 (s, 3H, 5-O CH_3), 2.47 (s, 3H, 2-CO CH_3), 2.25 (s, 3H, OCOCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.3$ (2-CC=O), 169.4 (OC=O), 162.3 (3-C), 159.4 (5-C), 149.8 (1-C), 116.8 (2-CC=O), 100.2 (4-C), 96.5 (6-C), 55.8 (3-CO CH_3), 55.6 (5-CO CH_3), 31.9 (2-CCO CH_3), 20.9 (OCOCH_3).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 2934$ (w), 2857 (w), 1747 (w), 1667 (m), 1604 (m), 1507 (m), 1460 (w), 1336 (w), 1252 (m), 1147 (w), 1100 (w), 1014 (w), 913 (m), 831 (m), 778 (m), 693 (w), 575 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 288 (3.57), 263 (3.78), 216 (4.05).

MS (ESI): m/z (%) = 261 $[M + Na]^+$ (100), 499 $[2M + Na]^+$ (79).

HRMS (ESI+): m/z = 261.07331 (0.1 ppm, ber. 261.07334 $[M + Na]^+$).

Verbindung 188:

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: R_f = 0.45.

Schmp.: 119 °C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 8-*H*), 6.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 6-*H*), 5.95 (q, J = 1.1 Hz, 1H, 3-*H*), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.53 (d, J = 1.2 Hz, 3H, 2-C- CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.8 (C-5), 161.2 (C-4), 159.1 (C-7), 157.0 (C-8a), 154.6 (C-2), 111.3 (C-3), 104.9 (C-4a), 95.5 (C-6), 93.4 (C-8), 55.7 (2C, C-5- OCH_3 , C-7- OCH_3), 24.2 (C-2- CH_3).

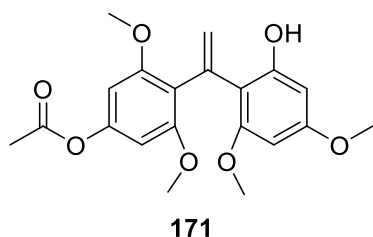
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3072 (w), 2999 (w), 2942 (w), 2845 (w), 1774 (m), 1722 (s), 1603 (s), 1461 (m), 1424 (m), 1380 (m), 1351 (s), 1305 (m), 1262 (m), 1193 (s), 1148 (s), 1108 (s), 1078 (s), 1036 (s), 990 (m), 938 (m), 889 (s), 825 (s), 804 (s), 757 (m), 708 (m), 679 (m), 638 (m), 573 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 318 (4.08), 254 (3.76), 244 (3.78), 229 (4.01).

MS (ESI): m/z (%) = 221 $[M + H]^+$ (45), 243 $[M + Na]^+$ (31), 463 $[2M + Na]^+$ (100).

HRMS (ESI+): m/z = 221.08108 (1.1 ppm, ber. 221.08084 $[M + H]^+$).

5.1.2 4-(1-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)vinyl)-3,5-dimethoxyphenylacetat (171)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Acetylchlorid (0.51 mL, 7.14 mmol, 1.1 Äq.) und $FeCl_3$ (421 mg, 2.60 mmol, 0.4 Äq.) in DCM (20 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 1.00 g, 6.49 mmol, 1.0 Äq.), in DCM (4 mL) vorgelöst, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemp. gebracht und für 2 h gerührt.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit DCM dreimal extrahiert (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (2:1)] wurde die Titelverbindung **171** (70.0 mg, 187 μ mol, 3%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (2:1)]: $R_f = 0.49$.

Schmp.: 118–120°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.34$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{H}$), 6.31 (s, 1H, OH), 6.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{H}$), 6.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{H}$), 5.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{H}$), 5.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.77 (s, 3H, $\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 3.76 (s, 3H, $\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 3.73 (s, 2H, $\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 3.59 (s, 2H, $\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 2.18 (s, 3H, COOCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6$ ($\text{C}=\text{O}$), 160.4 ($\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 159.6 ($\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 159.4 ($\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 158.5 ($\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 154.7 ($\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OH}$), 149.3 ($\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OC}=\text{O}$), 133.4 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 124.3 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 117.0 ($\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}$), 110.7 ($\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OH}$), 99.9 ($\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}$), 96.7 ($\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}$), 93.0 ($\text{HC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OH}$), 91.3 ($\text{HC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OH}$), 56.0 ($\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 55.6 ($\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 55.4 ($\text{O}=\text{COC}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 55.2 ($\text{HO}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{OCH}_3$), 20.9 (COOCH_3).

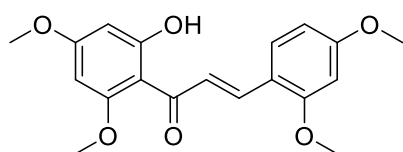
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3500$ (m), 2941 (w), 2845 (w), 1756 (m), 1669 (m), 1608 (s), 1580 (s), 1494 (m), 1452 (m), 1360 (m), 1309 (m), 1251 (m), 1200 (s), 1148 (s), 1095 (s), 1040 (s), 984 (m), 934 (m), 890 (m), 818 (s), 780 (m), 752 (m), 697 (w), 640 (m), 580 (m).

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 204 (4.24).

MS (ESI): m/z (%) = 375 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (28), 397 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (88), 771 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (49).

HRMS (ESI $^+$): m/z = 397.12580 (0.1 ppm, ber. 397.12577 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$).

5.1.3 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-on (100)



100

Ausgehend von Acetophenon **99**: Unter Schutzgasatmosphäre wurde Acetophenon **99** (4.80 g, 24.5 mmol, 1.0 Äq.) und 2,4-Dimethoxybenzaldehyd **191** (6.01 g, 36.7 mmol, 1.5 Äq.) in Ethanol (150 mL) gelöst. Eine Lösung aus NaOH (8.80 g, 220 mmol, 9.0 Äq.) in dest.

Wasser (38 mL) wurde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 117 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde 1 M HCl-Lösung (350 mL) hinzugegeben und für weitere 15 min gerührt. Die Lösung wurde dreimal mit Ethylacetat (je 250 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (3:1 \rightarrow 1:1)] wurde Chalkon **100** (5.87 g, 17.0 mmol, 70%, 93% bez. auf rückgewonnenes Edukt) als gelber Feststoff erhalten.

Ausgehend von 3,5-Dimethoxyphenol (**98**): A) Unter Schutzgasatmosphäre wurde Bortrichlorid (1 M in DCM, 6.5 mL, 6.49 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (7.5 mL) gelöst und auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 1.00 g, 6.49 mmol, 1.0 Äq.), in DCM (7.5 mL) vorgelöst, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemp. gebracht und für 20 min gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 15 min Acetylchlorid (0.6 mL, 8.44 mmol, 1.3 Äq.), vorgelöst in DCM (15 mL), zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde 1 M HCl-Lösung (19.5 mL, 3 Äq.) zugegeben und 10 min gerührt. Im Vakuum wurde DCM größtenteils abgezogen und daraufhin Aldehyd **191** (1.29 g, 7.79 mmol, 1.5 Äq.) in Ethanol (40 mL) vorgelöst zugegeben. Im Anschluss wurde portionsweise NaOH (3.12 g, 77.9 mmol, 12 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 115 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde 1 M HCl-Lösung (300 mL) hinzugegeben und für weitere 15 min gerührt. Die Lösung wurde dreimal mit Ethylacetat (je 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (3:1 \rightarrow 1:1)] wurde Chalkon **100** (976 mg, 2.84 mmol, 44%) als gelber Feststoff erhalten.

B) Es wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**98**, 26.5 g, 172 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (200 mL) gelöst. Ein homogenisiertes Gemisch aus Phosphorpentoxid (29.3 g, 206 mmol, 1.2 Äq.) und SiO_2 (29.3 g) wurde zu der Reaktionslösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Nachdem dem Filtrat wässrige HCl Lösung (1 M, 500 mL) zugegeben wurde, wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit DCM (je 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsgemisch wurde in Ethanol (400 mL) gelöst. Es wurde portionsweise NaOH (75.8 g, 1.89 mol, 11 Äq.) und dest. H_2O (100 mL) zugegeben. Anschließend wurde 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (**191**, 31.4 g, 189 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und 4 d bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Eisbadkühlung mit konz. HCl-Lösung auf pH 7–8 gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Rückstand mit HCl-Lösung gewaschen (0.01 M, 200 mL). Nach dem Trocknen des Rückstands wurde Chalkon **100** (39.0 g, 113 mmol, 66%) als orangegelber Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (4:1)]: $R_f = 0.32$.

Schmp.: $126\text{--}129\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.54$ (s, 1H, 2'-OH), 8.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, β -H), 7.90 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, α -H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.53 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 3'-H), 5.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 5'-H), 3.90 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 4'-OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.0 (C=O), 168.3 (C-6'), 165.8 (C-4'), 162.8 (C-4), 162.4 (C-2'), 160.2 (C-2), 138.3 (C- β), 130.4 (C-6), 125.3 (C- α), 117.8 (C-1), 106.5 (C-1'), 105.5 (C-5), 98.4 (C-3), 93.8 (C-5'), 91.1 (C-3'), 55.7 (2'-OCH₃), 55.5 (2-OCH₃), 55.5 (4'-OCH₃), 55.4 (4-OCH₃).

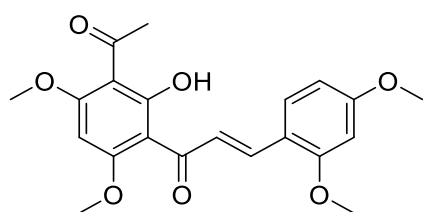
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3120 (w, br), 3082 (w, br), 3000 (w), 2942 (m, br), 2840 (w, br), 1604 (s), 1547 (s), 1502 (s), 1451 (m), 1437 (m), 1414 (m), 1343 (m), 1315 (m), 1293 (m), 1268 (s), 1206 (s), 1158 (s), 1106 (s), 1057 (m), 1028 (s), 980 (m), 940 (m), 867 (m), 849 (m), 814 (s), 795 (s), 767 (m), 720 (m), 697 (m), 674 (m), 648 (m), 621 (m), 604 (m), 582 (m), 563 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 379 (4.52), 251 (3.95), 207 (4.60).

MS (EI): m/z (%) = 345 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ (47), 367 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (67), 711 [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺ (100).

HRMS (ESI⁺): m/z = 711.24176 (0.1 ppm, ber. 711.24120 [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺).

5.1.3 (*E*)-1-(3-Acetyl-2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-on (**192**)



192

Unter Schutzgasatmosphäre wurde Acetophenon **169** (450 mg, 1.90 mmol, 1.0 Äq.) und 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (**191**, 700 mg, 4.20 mmol, 2.2 Äq.) in Ethanol (40 mL) gelöst. Eine Lösung aus NaOH (910 mg, 22.8 mmol, 12 Äq.) in dest. Wasser (10 mL) wurde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde das

Reaktionsgemisch mit 1 M HCl-Lösung auf $\text{pH} < 2$ gebracht und für weitere 15 min gerührt. Die Lösung wurde dreimal mit Ethylacetat (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (1:2)] wurde Chalkon **192** (170 mg, 0.50 mmol, 26%) als gelber Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:3)]: R_f = 0.42.

Schmp.: 71 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 14.15 (s, 1H, 2'-OH), 7.75 (d, J = 16.1 Hz, 1H, β -H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 6-H), 7.15 (d, J = 16.1 Hz, 1H, α -H), 6.49 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H, 5-H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 5.99 (s, 1H, 5'-H), 3.95 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 2-OCH₃), 2.61 (s, 3H, 3'-COCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 202.9 (3'-COCH₃), 193.6 (C=O), 163.9 (C-2'), 163.8 (C-4'), 163.3 (C-6'), 162.9 (C-4), 160.1 (C-2), 140.1 (C- β), 130.7 (C-6), 126.5 (C- α), 117.0 (C-1), 110.3 (C-1'), 107.0 (C-3'), 105.4 (C-5), 98.3 (C-3), 86.1 (C-5'), 55.8 (6'-OCH₃), 55.7 (4'-OCH₃), 55.5 (2-OCH₃), 55.4 (4-OCH₃), 33.0 (3'-COCH₃).

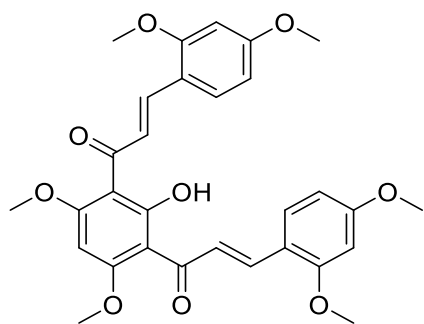
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3004 (w), 2942 (w), 2841 (w), 2622 (w), 1696 (w), 1571 (s), 1501 (m), 1461 (s), 1411 (m), 1356 (m), 1326 (m), 1267 (s), 1207 (s), 1162 (s), 1123 (s), 1026 (s), 973 (m), 870 (m), 829 (m), 799 (s), 754 (m), 643 (m), 620 (m), 593 (m), 562 (s).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 378 (4.32), 257 (4.01), 212 (4.41).

MS (EI): m/z (%) = 387 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ (5), 409 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (33), 795 [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺ (100), 1181 [$3\text{M} + \text{Na}$]⁺ (11).

HRMS (ESI⁺): m/z = 409.12585 (0.2 ppm, ber. 409.12577 [$\text{M} + \text{H}$]⁺).

5.1.3 (2*E*,2'*E*)-1,1'-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-1,3-phenylen)bis(3-(2,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-on, **193**)



193

Unter Schutzgasatmosphäre wurde Acetophenon **169** (270 mg, 1.13 mmol, 1.0 Äq.) und 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (**191**, 452 mg, 2.72 mmol, 2.4 Äq.) in Ethanol (16 mL) gelöst. Eine Lösung aus NaOH (497 mg, 12.4 mmol, 11 Äq.) in dest. Wasser (4 mL) wurde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 72 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M HCl-Lösung auf $\text{pH} < 2$ gebracht und für weitere 15 min gerührt. Die Lösung

wurde dreimal mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (1:3 \rightarrow EA)] wurde Chalkon **193** (396 mg, 741 μmol , 66%) als gelber Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:3)]: R_f = 0.36.

Schmp.: 202–205 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 14.46 (s, J = 3.2 Hz, 1H, 2'-OH), 7.90 (d, J = 15.9 Hz, 2H, β -H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 6-H), 7.46 (d, J = 15.9 Hz, 2H, α -H), 6.51 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 2H, 5-H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H, 3-H), 6.03 (s, J = 15.2 Hz, 1H, 3'-H), 3.93 (s, 6H, 4'-OCH₃, 6'-OCH₃), 3.85 (s, 6H, 2-OCH₃), 3.84 (s, 6H, 4-OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 193.6 (2C, C=O), 164.4 (C-OH), 163.2 (2C, C-4', C-6'), 162.9 (2C, C-4), 160.2 (2C, C-2), 139.5 (2C, C- β), 130.7 (2C, C-6), 126.1 (2C, C- α), 117.4 (2C, C-1), 109.0 (2C, C-1'), 105.4 (2C, C-5), 98.4 (2C, C-3), 86.5 (C-5'), 55.9 (2C, 4'-OCH₃, 6'-OCH₃), 55.5 (2C, 2-OCH₃), 55.4 (2C, 4-OCH₃).

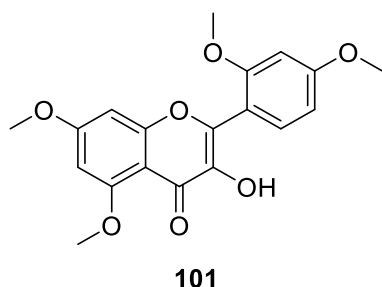
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3003 (w), 2941 (w), 2838 (w), 1658 (w), 1608 (m), 1569 (m), 1502 (m), 1460 (m), 1416 (m), 1304 (m), 1273 (m), 1205 (m), 1154 (m), 1112 (m), 1075 (m), 1028 (m), 969 (m), 867 (m), 812 (m), 764 (m), 711 (w), 673 (m), 626 (m), 603 (m), 553 (w).

UV (DCM): λ_{max} (lg ϵ) = 372 (4.60), 248 (4.26).

MS (EI): m/z (%) = 535 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (100), 557 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (33), 1092 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ (20).

HRMS (ESI+): m/z = 535.19602 (0.4 ppm, ber. 535.19626 $[\text{M} + \text{H}]^+$).

5.1.4 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-5,7-dimethoxy-4H-chromen-4-on (**101**)



Ausgehend von Chalkon **100**: Unter Schutzgasatmosphäre wurde Chalkon **100** (1.00 g, 2.90 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (40 mL) gelöst. Es wurde TBHP (70% in H₂O, 4.0 mL, 29.0 mmol, 10 Äq.) und NaOH (1.74 g, 43.6 mmol, 15 Äq.) in dest. H₂O (4 mL) vorgelöst zugegeben und für 23 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde wässrige HCl-Lösung (1.0 M, 100 mL) hinzugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (1:4)] konnte Flavonol **101** (395 mg, 1.10 mmol, 38%) als gelblicher Feststoff zusätzlich zum Auron **194** (44 mg, 0.13 μmol , 4.4%) erhalten werden.

Ausgehend von Epoxid **196**: Unter Schutzgasatmosphäre wurde Epoxid **196** (100 mg, 278 μmol , 1.0 Äq.) in Ethanol (10 mL) gelöst. Es wurde H₂O₂ (30% in H₂O, 0.28 mL, 2.78 mmol, 10 Äq.) und NaOH (167 mg, 4.16 mmol, 15 Äq.) in dest. H₂O (0.5 mL) vorgelöst zugegeben und für 48 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde wässrige HCl-Lösung (1.0 M, 20 mL) hinzugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (1:4)] wurde Flavonol **101** (20 mg, 55.8 μmol , 20%) als gelblicher Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:4)]: R_f = 0.45.

Schmp.: 110–112 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6'-H), 6.78 (s, 1H, OH), 6.61 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H, 5'-H), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 3'-H), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 6.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 3.97 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.87 (s, 6H, 2'-OCH₃, 7-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 5-OCH₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (C-4), 164.1 (C-7), 162.7 (C-4'), 160.6 (C-5), 159.6 (8C-C-10), 158.8 (C-2'), 142.7 (C-2), 138.6 (C-3), 131.9 (C-6'), 112.4 (C-1'), 106.8 (4C-C-5C), 104.8 (C-5'), 99.2 (C-3'), 95.6 (C-6), 92.6 (C-8), 56.4 (4'-OCH₃), 55.9 (5-OCH₃), 55.8 (2'-OCH₃), 55.5 (7-OCH₃).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3204 (m, br), 3006 (w), 2961 (m), 2938 (m), 2840 (w), 1728 (m), 1658 (m), 1601 (s), 1499 (m), 1461 (m), 1435 (m), 1414 (m), 1373 (m), 1317 (m), 1299 (m), 1281 (m), 1252 (m), 1206 (s), 1161 (s), 1120 (m), 1092 (m), 1024 (m), 1002 (m), 967 (m), 936 (m), 918 (m), 873 (m), 814 (m), 742 (w), 677 (w), 639 (m), 599 (m), 552 (m).

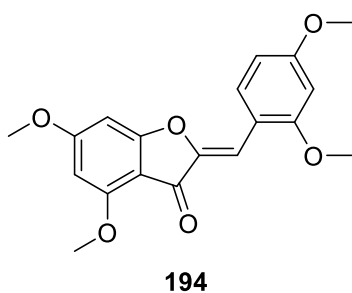
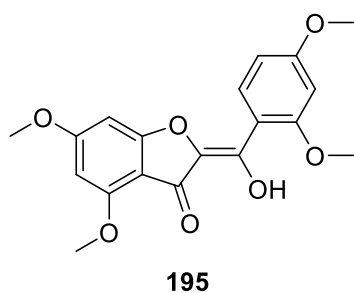
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 338 (4.07), 286 (3.89), 246 (4.32), 203 (4.64).

FL (c = 0.196 mg/ml (CHCl₃)): [λ_{ex}] λ_{em} (F) = [338] 534.0 (973.8); [283] 315.0 (231.0), 533.0 (866.7); [246] 313.0 (134.3), 532.0 (711.0).

MS (ESI): m/z (%) = 359 [M + H]⁺ (40), 381 [M + Na]⁺ (56), 739 [2M + Na]⁺ (100).

HRMS (ESI+): m/z = 739.20013 (0.02 ppm, ber. 739.20028 [2M + Na]⁺).

5.1.4 (*E*)-2-((2,4-dimethoxyphenyl)(hydroxy)methylen)-4,6-dimethoxybenzofuran-3(2*H*)-on (195)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Chalkon **100** (500 mg, 1.45 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (30 mL) gelöst. Es wurden NaOH (870 mg, 21.8 mmol, 15 Äq.) in 2 mL dest. H₂O vorgelöst und TBHP (70% in H₂O, 2 mL, 14.5 mmol, 10 Äq.)

zugetropft und für 24 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde wässrige HCl-Lösung (1.0 M, 75 mL) hinzugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (1:4)] wurde Auronol **195** (79.0 mg, 220 μ mol, 16%) als gelblicher

Feststoff und Auron **194** (26 mg, 75.9 μ mol, 5,2%) als gelblicher Feststoff zusätzlich zum Flavonol **101** (149 mg, 416 μ mol, 29%) als oranger Feststoff erhalten.

Verbindung 195:

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:4)]: $R_f = 0.63$.

Schmp.: 177–180 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.47$ (s, OH), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 6'-H), 6.57 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 5'-H), 6.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 3'-H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 7-H), 6.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 4-H), 3.99 (s, 3H, 3-COCH₃), 3.86 (s, 3H, 5-COCH₃), 3.83 (s, 3H, 4'-COCH₃), 3.79 (s, 3H, 2'-COCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.72$ (3-C), 162.87 (6-C), 161.80 (2-C), 160.85 (4'-C), 158.67 (2'-C), 157.01 (4-C), 155.80 (7-C-C-1-O), 132.46 (6'-C), 112.98 (C-OH), 104.70 (5'-C), 100.41 (1'-C), 99.15 (3'-C), 99.09 (3-C-C-4-C), 95.37 (5-C), 94.26 (7-C), 56.86 (4-C-CH₃), 55.86 (6-C-CH₃), 55.77 (2'-C-CH₃), 55.68 (4'-C-CH₃).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3319$ (m, br), 3211 (w, br), 3004 (m), 2951 (m, br), 2841 (m), 2678 (w, br), 1703 (m), 1603 (s), 1576 (s), 1510 (m), 1446 (m), 1368 (m), 1281 (m), 1256 (m), 1204 (s), 1155 (s), 1110 (s), 1027 (s), 935 (m), 817 (m), 750 (m), 686 (m), 636 (m), 617 (m).

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 621 (1.71), 314 (3.71), 295 (3.72), 253 (3.86), 206 (4.39), 203 (4.39).

FL ($c = 0.427$ mg/ml (CHCl_3)): $[\lambda_{\text{ex}}] \lambda_{\text{em}}$ (F) = [314] 422.0 (949.1); [295] 420.0 (853.5); [253] 423.9 (512.1).

MS (ESI): m/z (%) = 381 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (100), 739 [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺ (42).

HRMS (ESI+): $m/z = 381.09460$ (1.10 ppm, ber. 381.09502 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺).

Verbindung 194:

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:4)]: $R_f = 0.58$.

Schmp.: 203–205 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 6'-H), 7.27 (s, 1H, 2-C=CH), 6.58 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 3'-H), 6.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 7-H), 6.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 5-H), 3.94 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 4'-OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 180.6 (C-3), 168.6 (7C-C-1O), 168.4 (C-6), 162.2 (C-4'), 160.1 (C-2'), 159.3 (C-4), 146.8 (C-2), 132.8 (C-6'), 114.7 (C-1'), 105.7 (3C-C-4C), 105.5 (C-5'), 105.3 (2C=C), 98.0 (C-3'), 93.8 (C-5), 89.1 (C-7), 56.2 (4-OCH₃), 56.0 (6-OCH₃), 55.6 (2'-OCH₃), 55.4 (4'-OCH₃).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975 (w, br), 2945 (w, br), 2836 (w, br), 1689 (m), 1648 (m), 1590 (s, br), 1503 (m), 1447 (m), 1419 (m), 1362 (m), 1350 (m), 1321 (m), 1289 (m), 1243 (s), 1217 (s), 1201 (s), 1155 (s), 1087 (s), 1033 (s), 946 (m), 917 (m), 890 (m), 815 (s), 788 (s), 720 (m), 695 (m), 674 (m), 633 (m), 589 (m), 548 (m).

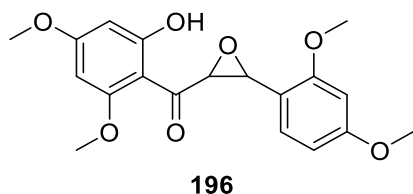
UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 403 (4.43), 252 (3.93), 203 (4.53).

FL (c = 0.408 mg/ml (MeOH)): [λ_{ex}] λ_{em} (F) = [403] 460.0 (488.9); [342] 460.0 (426.0); [252] 460.0 (343.2).

MS (ESI): m/z (%) = 343 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ (61), 365 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (100), 707 [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺ (97).

HRMS (ESI+): m/z = 365.09975 (0.5 ppm, ber. 365.09956 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺).

5.1.4 (3-(2,4-Dimethoxyphenyl)oxiran-2-yl)(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)methanon (**196**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Chalkon **100** (500 mg, 1.45 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (7.5 mL) gelöst. Es wurden NaOH (812 mg, 20.3 mmol, 14 Äq.) in 8 mL dest. H₂O vorgelöst und H₂O₂ (30% in H₂O, 2.0 mL, 18.9 mmol, 13 Äq.) zugetropft und für 5 h bei 0 °C gerührt. Im

Anschluss wurde die Reaktion mit wässriger HCl-Lösung (1.0 M, 75 mL) beendet und dreimal mit Ethylacetat (je 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (1:3)] wurde Epoxid **196** (185 mg, 513 μmol , 35%) als orangefarbener Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:3)]: R_f = 0.59.

Schmp.: 168–170 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 12.48 (s, 1H, 2'-OH), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 6.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H, 5-H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 6.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 3'-H), 6.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 5'-H), 5.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H, β -H), 4.68 (d, J = 12.5 Hz, 1H, α -H), 3.92 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.80 (s, 3H, 2'-OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 191.6 (C=O), 166.8 (C-2'), 165.5 (C-6'), 162.1 (C-4'), 161.7 (C-4), 159.3 (C-2), 129.6 (C-6), 116.7 (C-1), 105.0 (C-5), 103.0 (C-1'), 99.1 (C-3), 93.6 (C-3'), 93.1 (C-5'), 77.2 (C- β), 71.5 (C- α), 56.2 (4'-OCH₃), 55.8 (2-OCH₃), 55.7 (2'-OCH₃), 55.4 (4-OCH₃).

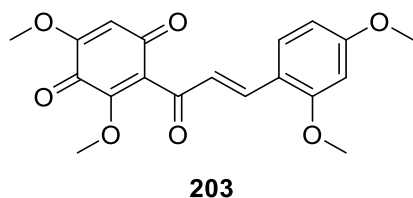
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3425 (w, br), 2940 (w, br), 2839 (w), 1675 (m), 1603 (s), 1571 (m), 1508 (m), 1457 (m), 1422 (m), 1345 (m), 1292 (m), 1272 (m), 1244 (m), 1208 (m), 1155 (m), 1135 (m), 1105 (s), 1029 (m), 985 (m), 932 (m), 819 (m), 748 (m), 665 (m), 643 (m), 577 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 401 (3.75), 283 (4.17), 204 (4.63).

MS (EI): m/z (%) = 181 [$\text{M} - 2\text{-(2,4-Dimethoxyphenyl)oxiran}$]⁺ (100), 360 [M]⁺ (8).

HRMS (+)-(EI): m/z = 360.12037 (0.06 ppm, ber. 360.12035 [M]⁺).

5.1.4 (*E*)-2-(3-(2,4-Dimethoxyphenyl)acryloyl)-3,5-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (**203**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Chalkon **100** (500 mg, 1.45 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (10 mL) und Aceton (5 mL) gelöst. Es wurden NaHCO_3 (722 mg, 8.59 mmol, 5.9 Äq.) und Na_2CO_3 (1.52 g, 14.3 mmol, 10 Äq.) in 38 mL dest. H_2O als Puffer vorgelöst zugegeben. Unter starkem Rühren bei Raumtemp. wurde Oxone[®] (3.22 g, 5.26 mmol, 3.6 Äq) in dest. H_2O (38 mL) vorgelöst über eine Stunde zugetropft. Anschließend wurde 90 min weiter gerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (4:6)] wurde *p*-Benzochinon **203** (85.0 mg, 237 μmol , 16%) als orange-roter Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (4:6)]: R_f = 0.58.

Schmp.: 153–156 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (d, J = 16.3 Hz, 1H, β -H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 6-H), 6.96 (d, J = 16.3 Hz, 1H, α -H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H, 5-H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 5.89 (s, 1H, 3'-H), 3.95 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.85 (s, 6H, 4-OCH₃, 2-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 4'-OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 192.2 (C_{Ph}-C=O), 186.0 (C-2'), 177.8 (C-3'), 163.9 (C-4), 160.4 (C-2), 157.1 (C-4'), 152.6 (C-6'), 143.2 (C- β), 131.0 (C-6), 126.4 (C- α), 123.2 (C-1'),

116.0 (C-1), 107.1 (C-5'), 105.7 (C-5), 98.3 (C-3), 60.4 (6'-OCH₃), 56.6 (4'-OCH₃), 55.6 (2-OCH₃), 55.4 (4-OCH₃).

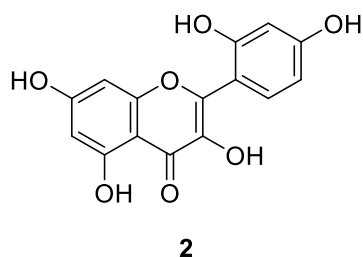
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3094 (w), 2997 (w, br), 2941 (w, br), 2842 (w, br), 1695 (m), 1640 (m), 1594 (s, br), 1502 (m), 1454 (m), 1420 (m), 1364 (m), 1325 (m), 1274 (m), 1241 (m), 1210 (m), 1158 (m), 1095 (m), 1028 (m), 985 (w), 908 (m), 827 (m), 803 (m), 752 (m), 688 (w), 639 (w), 557 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 357 (4.10), 353 (4.10), 289 (4.04), 234 (3.97), 202 (4.41).

MS (ESI): m/z (%) = 381 [M + Na]⁺ (100), 413 [M + Na + MeOH]⁺ (37), 739 [2M + Na]⁺ (20), 771 [2M + Na + MeOH]⁺ (6).

HRMS (ESI+): m/z = 381.09486 (0.42 ppm, ber. 381.09502 [M + Na]⁺).

5.1.5 2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-on (2)



Ausgehend vom Tetramethoxyflavonol **101**: A) Unter Schutzgasatmosphäre wurde Tetramethoxyflavonol **101** (100 mg, 279 μmol , 1.0 Äq.) in DMF (6 mL) gelöst. Es wurde Cyclohexyliodid (0.72 mL, 5.58 mL, 20 Äq.) zugegeben und für 96 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an RP-Kieselgel [MeOH/H₂O (1:1)] wurde Morin (**2**, 20 mg, 55.8 μmol , 38%) als orangebrauner Feststoff erhalten.

B) Unter Schutzgasatmosphäre wurde Tetramethoxyflavonol **101** (124 mg, 346 μmol , 1.0 Äq.) in AcOH (99%, 4 mL) gelöst und HBr (48% in H₂O, 20 mL) zugegeben. Anschließend wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an RP-Kieselgel [MeOH/H₂O (1:1)] wurde Morin (**2**, 78 mg, 258 μmol , 75%) als dunkelroter Feststoff erhalten.

Ausgehend von Chalkon **100**: Es wurde Chalkon **100** (39.0 g, 113 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (900 mL) gelöst. Es wurde TBHP (70% in H₂O, 155 mL, 1.13 mol, 10 Äq.) und NaOH (67.8 g, 1.70 mol, 15 Äq.) in dest. H₂O (155 mL) vorgelöst zugegeben und für 23 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Nach dem Trocknen des Rückstands konnte Auron **194** (5.26 g, 15.4 mmol, 14%) als gelblicher Feststoff erhalten werden. Dem Filtrat wird MnO₂ (350 mg, 4.03 mmol, 3.6 mol%) zugegeben und für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum fast vollständig von Ethanol befreit. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch viermal mit DCM (je 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das

Reaktionsgemisch wurde in AcOH (99%, 200 mL) gelöst und HBr (48% in H₂O, 1000 mL) zugegeben. Anschließend wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Es wurde 500 mL dest. H₂O zugegeben und für 2 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei 7 °C gelagert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und mit HCl-Lösung (0.1 M, 250 mL) gewaschen. Der Rückstand wurde mit MeOH (250 mL) aufgenommen und mit dest. H₂O (500 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde dreimal zusammen mit *n*-Hexan (je 250 mL) und Ethylacetat (je 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Morin (**2**, 13.6 g, 44.9 mmol, 40%) wurde als braunschwarzer Feststoff erhalten.

RP-DC [Methanol/H₂O (1:1)]: $R_f = 0.35$.

Schmp.: > 250 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.64 (s, 1H, 5-COH), 10.72 (s, 1H, COH), 9.79 (s, 1H, 4'-COH), 9.35 (s, 1H, COH), 8.89 (s, 1H, COH), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 6'-H), 6.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 3'-H), 6.36 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H, 5'-H), 6.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 8-H), 6.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 176.2 (C-4), 163.7 (C-7), 160.9 (C-5), 160.4 (C-4'), 156.8 (2C, C-2', C-8a), 149.0 (C-2), 136.2 (C-3), 131.7 (C-6'), 109.3 (C-1'), 106.8 (C-5'), 103.6 (C-4a), 103.0 (C-3'), 98.0 (C-6), 93.4 (C-8).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3212 (m, br), 2731 (m, br), 2341 (m, br), 2116 (w, br), 1995 (w, br), 1920 (w, br), 1655 (m), 1626 (m), 1594 (m), 1570 (m), 1515 (m), 1480 (m), 1412 (m), 1365 (m), 1311 (m), 1263 (m), 1224 (m), 1167 (s), 1102 (m), 1080 (m), 1011 (m), 983 (m), 969 (m), 874 (m), 833 (m), 805 (m), 793 (m), 730 (m), 703 (m), 689 (m), 651 (m), 635 (m), 618 (m), 579 (m), 566 (m), 543 (m).

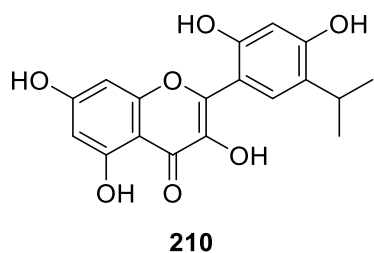
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 372 (4.12), 263 (4.25), 205 (4.59).

FL ($c = 0,301$ mg/ml (MeOH)): $[\lambda_{\text{ex}}] \lambda_{\text{em}}$ (F) = [372] 422.9 (832.6); [263] 423.0 (786.7).

MS (ESI): m/z (%) = 301 $[M - H]^-$ (100), 303 $[M + H]^+$ (24), 325 $[M + Na]^+$ (100), 627 $[2M + Na]^+$ (23), 739 $[2M + Na]^+$ (100).

HRMS (ESI+): m/z = 325.03212 (0.92 ppm, ber. 325.03242 $[M + Na]^+$).

5.1.5 2-(2,4-Dihydroxy-5-isopropylphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4*H*-chromen-4-on (210)



Es wurde Flavonol **101** (124 g, 1.12 mmol, 1.0 Äq.) in AcOH (99%, 280 mL) gelöst und HBr (48% in H₂O, 1.00 L) zugegeben. Anschließend wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und mit dest. H₂O (1.00 L) versetzt. Nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde das

Reaktionsgemisch zum Abkühlen bei 7 °C über Nacht gelagert. Nach Filtration und dreimaligem Waschen des Rückstands mit 0.1 M HCl (je 100 mL) wurde es in einer Soxhlet Apparatur extrahiert. Der Extrakt wurde anteilig (150 mg, 0,8%) mittels HPCCC (HEMWat: 1:2:1:2) aufgereinigt. Das alkylierte Flavonol **210** (13 mg, 37.8 µmol, 8.4%) wurde als brauner Feststoff erhalten.

DC [DCM/Methanol (8:2)]: $R_f = 0.69$.

Schmp.: > 250 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.72 (s, 1H, 5-COH), 10.71 (s, 1H, COH), 9.72 (s, J = 21.9 Hz, 1H, 4'-COH), 7.16 (s, 1H, 6'-H), 6.46 (s, 1H, 3'-H), 6.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 8-H), 6.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 3.12 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.15 (s, J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 176.2 (C-4), 163.6 (C-7), 160.9 (C-5), 157.4 (C-4'), 156.8 (C-8a), 154.5 (C-2'), 149.4 (C-2), 136.2 (C-3), 127.6 (C-6'), 125.4 (C-5'), 109.0 (C-1'), 103.5 (C-4a), 102.9 (C-3'), 97.9 (C-6), 93.3 (C-8), 26.0 (CH(CH₃)₂), 22.6 (2C, CH(CH₃)₂).

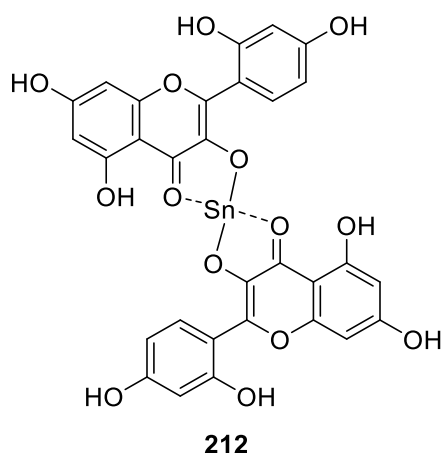
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3270 (w), 3217 (w), 2163 (w), 2030 (w), 2011 (w), 1979 (w), 1732 (m), 1652 (w), 1603 (w), 1558 (w), 1468 (w), 1411 (w), 1361 (w), 1290 (m), 1249 (m), 1158 (m), 1089 (w), 1006 (w), 971 (w), 942 (w), 878 (w), 836 (m), 794 (m), 740 (m), 693 (m), 627 (m), 575 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 595 (3.60), 482 (3.66), 384 (3.72), 250 (3.85), 206 (4.10).

MS (ESI): m/z (%) = 343 [M - H]⁻ (100), 367 [M + Na]⁺ (54).

HRMS (ESI⁺): m/z = 367.07882 (0.0 ppm, ber. 367.07882 [M + Na]⁺).

5.1.6 4,4'-Bis(2,4-dihydroxyphenyl)-1 λ^3 ,1' λ^3 -2,2'-spirobi[[1,3,2]dioxastannolo[4,5-c]chromen]-7,7',9,9'-tetraol (**212**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Morin (**2**, 500 mg, 1.65 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (20 mL) gelöst. Es wurde langsam Zinn(II)-methansulfonat (50% in H₂O, 0.33 mL, 0.83 mmol, 0.5 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 96 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde dest. H₂O (100 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 5°C gelagert. Es wurde anschließend filtriert, dreimal mit Ethanol/H₂O (1:3, je 30 mL) und einmal mit dest. H₂O (30 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen des Rückstands am Hochvakuum wurde der Morin-Sn-Komplex **212** (486 mg, 0.65 mmol, 79%) als

orangebrauner Feststoff erhalten.

DC [Chloroform/Methanol (4:1)]: $R_f = 0.62$.

Schmp.: > 250 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.26$ (s, 1H, COH), 10.93 (s, 1H, COH), 10.68 (s, 1H, COH), 9.89 (s, 1H, COH), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 6'-H), 6.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 6.39 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 6-H), 6.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 3'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 176.2$ (C-4), 164.2 (C-7), 161.4 (C-4'), 159.4 (C-5), 158.2 (C-2'), 156.7 (C-8a), 150.0 (C-2), 139.9 (C-3), 129.8 (C-6'), 110.9 (C-1'), 108.3 (C-5'), 104.7 (C-3'), 102.8 (C-4a), 98.8 (C-6), 93.8 (C-8).

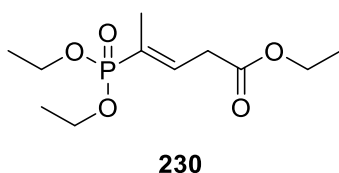
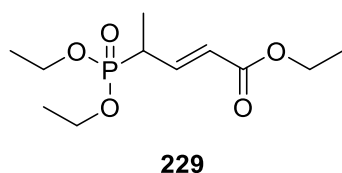
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3229$ (w), 2588 (w), 1639 (m), 1591 (m), 1501 (m), 1453 (m), 1408 (m), 1351 (m), 1306 (m), 1225 (m), 1157 (m), 1087 (m), 974 (w), 806 (w), 690 (w), 635 (w), 554 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 407 (4.44), 266 (4.51), 221 (4.49).

FL (c = 0,246 mg/ml (MeOH)): $[\lambda_{\text{ex}}] \lambda_{\text{em}}$ (F) = [408] 501.0 (666.5); [226] 501.9 (496.7); [221] 501.0 (363.9).

MS (ESI): m/z (%) = 301 [Morin - H]⁺ (100), 721 [M - H]⁺ (7).

5.2.1 Ethyl-(*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)pent-2-enoat (**229**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde (2-Ethoxy-2-oxoethyl)-triphenylphosphoniumbromid (**227**, 27.0 g, 63.0 mmol, 1.1 Äq.) in DCM (100 mL) gelöst und 1 M

NaOH (100 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemp. für 60 min gerührt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit DCM (je 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Im Anschluss wurde es in Toluol (150 mL) unter Schutzgas gelöst. Es wurde Diethyl(1-oxopropan-2-yl)phosphonat (**225**, 11.0 g, 56.9 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (50 mL) vorgelöst hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit *t*BME (180 mL) und DCM (20 mL) in der Hitze gelöst und im Gefrierfach über Nacht auskristallisiert. Die Lösung wurde abdekantiert und vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [*t*BME/DCM (9:1)] wurde ein Gemisch aus Phosphonat **229** und Phosphonat **230** (11.4 g, 42.4 mmol, 75%) im Verhältnis von 1:1.8 als farbloser Feststoff erhalten.

Verbindung **229**:

DC [*t*BME/DCM (9:1)]: $R_f = 0.42$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.97 (ddd, J = 15.7, 7.7, 6.5 Hz, 1H, O=C-CH=CH), 5.93 (ddd, J = 15.7, 5.0, 1.4 Hz, 1H, O=C-CH=CH), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H, O=C-O-CH₂-CH₃), 4.16 (dq, J = 7.4 Hz, 4H, P-O-CH₂-CH₃), 2.82 (ddqd, J = 25.2, 7.1, 1.4 Hz, 1H, P-CH), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H, P-CH-CH₃), 1.30 (q, J = 7.2 Hz, 3H, O=C-O-CH₂-CH₃), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H, P-O-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (C=O), 144.2 (O=C-CH=CH), 123.2 (O=C-CH), 61.0 (2C, P-O-CH₂-CH₃), 60.4 (O=C-O-CH₂-CH₃), 36.3 (P-CH), 14.2 (O=C-O-CH₂-CH₃), 14.1 (2C, P-O-CH₂-CH₃), 12.9 (P-CH-CH₃).

Verbindung **230**:

DC [*t*BME/DCM (9:1)]: $R_f = 0.42$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.69 (dtq, J = 23.0, 7.0, 1.6 Hz, 1H, P-C=CH), 4.17 – 4.01 (m, 6H, P-O-CH₂-CH₃, O=C-O-CH₂-CH₃), 3.25 – 3.17 (m, 2H, O=C-CH₂), 1.83 (dt, J = 14.5, 1.8, 1.0 Hz, 3H, P-C-CH₃), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 9H, P-O-CH₂-CH₃, O=C-O-CH₂-CH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.1 (C=O), 136.8 (P-C=CH), 128.5 (P-C=CH), 62.3 (2C, P-O-CH₂-CH₃), 61.8 (O=C-O-CH₂-CH₃), 16.4 (2C, P-O-CH₂-CH₃), 16.3 (O=C-O-CH₂-CH₃), 12.9 (P-C-CH₃).

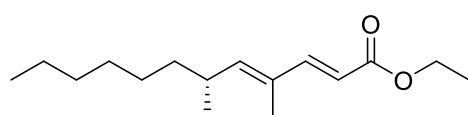
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3461 (w, br), 2983 (m), 2937 (w), 2908 (w), 2323 (w, br), 2115 (w, br), 1724 (m), 1648 (m), 1448 (m), 1378 (m), 1244 (m), 1178 (m), 1130 (m), 1096 (m), 1019 (s), 956 (s), 861 (w), 784 (m), 724 (m), 681 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 272 (2.14), 265 (2.28), 208 (3.90).

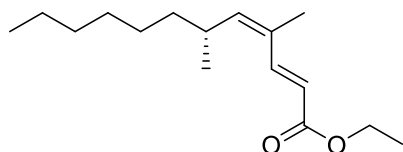
MS (EI): m/z (%) = 265 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ (50), 287 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (21), 529 [$2\text{M} + \text{H}$]⁺ (74).

HRMS (ESI⁺): m/z = 529.23299 (0.7 ppm, ber. 529.23260 [$2\text{M} + \text{H}$]⁺).

5.2.1 Ethyl-(*R*,2*E*,4*Z*)-4,6-dimethyldodecan-2,4-dienoat (**151**)



151



231

A) Es wurde eine Lösung von Phosphonatgemisch **229** und **230** (250 mg, 0.95 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem THF unter Schutzgasatmosphäre auf -78°C gekühlt. Daraufhin wurde tropfenweise LiHMDS (1 M Lösung in THF, 0.89 mL, 0.89 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch im Anschluss wieder auf Raumtemp. erwärmt (ca. 30 min). Nachdem die Reaktionslösung wieder auf -78°C gekühlt war, wurde 2-(*R*)-Methyloctan-1-al (**217**, 90.0 mg, 0.63 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch 12 h bei -78°C gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmt und nach

1.5 h mit Phosphat-Puffer ($\text{pH} = 7$) beendet und in DCM (35 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 mL) aufgenommen. Nach Separieren der Phasen wurde die wässrige Phase einmal mit DCM (15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (10:0.2)] wurde (*E,E*)-Ester **151** (73.4 mg, 291 μmol , 46%) zusätzlich zu (*Z,E*)-Ester **231** (54.3 mg, 215 μmol , 34%) jeweils als farblose Flüssigkeit erhalten.

B) Unter Schutzgasatmosphäre wurde (*Z,E*)-Ester **231** (30.0 mg, 119 μmol , 1.0 Äq.) in CHCl_3 (1 mL) gelöst. Es wurde I_2 (9.1 mg, 35.7 μmol , 0.3 Äq.) zugegeben und für 96 h bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (10:0.2)] wurde (*E,E*)-Ester **151** (23.7 mg, 93.9 μmol , 79%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Verbindung 151:

DC [Petrolether/Ethylacetat (10:0.2)]: $R_f = 0.29$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (d, $J = 15.6$, 1H, $\text{HC}=\text{CHC}=\text{O}$), 5.78 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\text{HCC}=\text{O}$), 5.67 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CCH}_3$), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.57 – 2.44 (m, 1H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}$), 1.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, $\text{HC}=\text{CCH}_3$), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.31 – 1.18 (m, 10H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHCH}_3$), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.6$ ($\text{C}=\text{O}$), 150.0 ($\text{HC}=\text{CHC}=\text{O}$), 148.7 ($\text{HC}=\text{CCH}_3$), 131.2 ($\text{HC}=\text{CCH}_3$), 115.5 ($\text{CHC}=\text{O}$), 60.1 (OCH_2CH_3), 37.2 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$), 33.2 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}$), 31.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.4 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 27.5 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 22.6 (CH_3CH_2), 20.5 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHCH}_3$), 14.3 (OCH_2CH_3), 14.1 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$), 12.3 ($\text{C}=\text{CCH}_3$).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 2958$ (m), 2927 (m), 2859 (m), 1720 (m), 1655 (w), 1624 (w), 1459 (m), 1372 (m), 1300 (m), 1261 (m), 1172 (m), 1094 (m), 1030 (m), 984 (m), 856 (m), 803 (m), 725 (w), 595 (w), 545 (w).

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 266 (3.64), 205 (3.83).

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0,790$ mg/ml (MeOH)) = + 11.241.

MS (EI): m/z (%) = 253 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (23), 275 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100), 527 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (88).

HRMS (ESI $^+$): $m/z = 275.19826$ (0.4 ppm, ber. 275.19815 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$).

Verbindung 231:

DC [Petrolether/Ethylacetat (10:0.2)]: $R_f = 0.40$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ – 7.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CHC}=\text{O}$), 5.89–5.85 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, $\text{HCC}=\text{O}$), 5.51–5.49 (d, $J = 9.89$ Hz, 1H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH-CH}$), 4.25–4.20 (q, $J = 7.21$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.47 (m, 1H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}$), 1.84 (s, 3H, $\text{HC}=\text{CCH}_3$), 1.33–1.29 (t, $J = 7.21$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.24 (s, 10H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5$), 0.98–0.96 (d, $J = 6.61$ Hz, 3H, $((\text{CH}_2)_5\text{-CH-CH}_3)$), 0.88–0.85 (t, $J = 6.60$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.7$ ($\text{C}=\text{O}$), 146.3 ($((\text{CH}_2)_5\text{-CH-CH})$), 141.5 (CH-CH-COOEt), 129.2 ($\text{C}_q\text{-(CH)-C=O}$), 118.0 (CH-CH-COOEt), 60.2 (OCH_2CH_3), 37.5 ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_2$), 32.3 ($((\text{CH}_2)_5\text{-CH-CH-C}_q)$), 31.8 ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_2$), 29.4 ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_2$), 27.4 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 22.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 21.2 ($((\text{CH}_2)_5\text{-CH-CH}_3)$), 20.1 ($\text{C}=\text{CCH}_3$), 14.3 (OCH_2CH_3), 14.1 ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5$).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2925 (m), 2857 (m), 1714 (s), 1624 (m), 1457 (m), 1373 (m), 1271 (s), 1168 (s), 1124 (m), 1098 (m), 1036 (m), 978 (m), 877 (m), 835 (w), 803 (w), 756 (m), 727 (m), 578 (w), 519 (w).

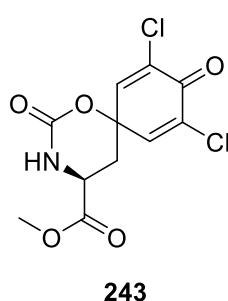
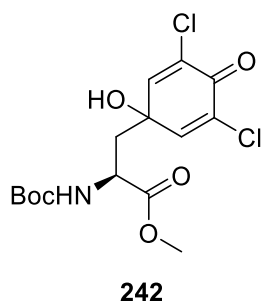
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 777 (2.19), 350 (2.38), 270 (4.26).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1,270 mg/ml (MeOH)) = + 4.488.

MS (EI): m/z (%) = 253 $[M + H]^+$ (21), 275 $[M + Na]^+$ (100), 527 $[2M + Na]^+$ (87).

HRMS (ESI+): m/z = 275.19830 (0.7 ppm, ber. 275.19815 $[M + Na]^+$).

5.2.2 Methyl-(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,5-dichloro-1-hydroxy-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)propanoat (**242**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde PIDA (354 g, 1.10 mmol, 2.0 Äq.) in H₂O (1 mL) und THF (4 mL) gegeben. Anschließend wurde der Boc-geschützte Ester **241** (200 mg, 549 μ mol, 1.0 Äq.) zugegeben und für 12 h bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Nach säulenchromatischer Reinigung an Kieselgel [DCM/MeOH (9.5:0.5)] wurde Keton **242** (71.6 mg, 188 μ mol, 35%) und Oxazinanon **243** (82.4 mg, 1.40 mmol, 35%) als gelbes Öl erhalten (Gemisch 0.87:1).

Verbindung **242**:

DC [DCM/MeOH (9.5:0.5)]: R_f = 0.33.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H, ClC=CH), 7.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H, ClC=CH), 6.19 (s, 1H, OH), 4.34 (dd, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H, N-CH), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 2.49 (dd, J = 14.2, 5.3 Hz, 1H, N-CHCH₂), 2.34 (dd, J = 14.2, 10.7 Hz, 1H, N-CHCH₂), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (ClC-CO), 169.1 (COOCH₃), 149.8 (NCOOC(CH₃)₃), 141.2 (ClC=CH), 138.7 (ClC=CH), 134.2 (C-Cl), 133.6 (C-Cl), 81.5 (NCOOC(CH₃)₃), 75.8 (N-CHCH₂C), 53.6 (COOCH₃), 50.5 (N-CH), 32.9 (N-CHCH₂), 28.2 (NCOOC(CH₃)₃).

Verbindung 243:

DC [DCM/MeOH (9.5:0.5)]: $R_f = 0.33$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, $\text{ClC}=\text{CH}$), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, $\text{ClC}=\text{CH}$), 5.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.53 (s, 1H, N-CH), 3.78 (s, 1H, COOCH_3), 2.40 (dd, $J = 14.6, 3.8$ Hz, 1H, N-CHCH_2), $2.12 - 2.01$ (m, 1H, N-CHCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4$ (ClC-CO), 171.8 (COOCH_3), 146.4 ($\text{ClC}=\text{CH}$), 146.2 ($\text{ClC}=\text{CH}$), 131.2 (C-Cl), 131.0 (C-Cl), 70.7 ($\text{ClC}=\text{CH-C}$), 53.1 (COOCH_3), 49.8 (N-CH), 44.1 (N-CHCH_2).

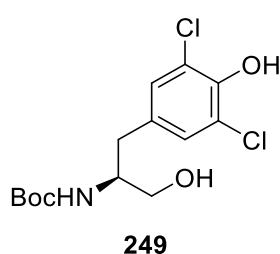
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3356$ (w, br), 2972 (w, br), 1691 (s), 1609 (w), 1512 (w), 1442 (m), 1374 (m), 1290 (m), 1214 (s), 1156 (s), 1057 (m), 1004 (m), 903 (w), 773 (m), 691 (w), 631 (w), 601 (w).

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 245 (3.58), 204 (3.75).

MS (ESI): m/z (%) = 402 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100), 783 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (47).

HRMS (ESI+): $m/z = 402.04826$ (0.2 ppm, ber. 402.04816 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$).

5.2.2 *tert*-Butyl-(S)-(1-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate (**249**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde LiAlH_4 (522 mg, 13.8 mmol, 1.4 Äq.) in THF (50 mL) auf 0°C gekühlt. Es wurde Tyrosinderivat **241** (3.58 mmol, 9.83 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) vorgelöst und langsam zugetropft und für 2 h bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 20 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wurde durch Rühren in Diethylether (2 mL, 15 min) und gesättigter wässriger Seignettesalz-Lösung (50 mL) beendet. Das

Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Ethylacetat (je 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (5:4)] wurde das Tyrosinol **249** (1.58 g, 4.68 mmol, 48%, 73% bez. auf rückgewonnenes Edukt) als farbloses Öl erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:1)]: $R_f = 0.45$.

Schmp.: 63°C .

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.13 (s, 2H, C_{Ph}-H), 6.11 (s, 1H, C_{Ph}-OH), 4.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.80 – 3.74 (m, 1H, CH-NH), 3.66 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H, HO-CH₂), 3.56 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H, HO-CH₂), 2.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, C_{Ph}-CH₂), 2.61 (s, 1H, HO-CH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.0 (HN-C=O), 146.5 (C_{Ph}-OH), 131.5 (C_{Ph}-CH₂), 129.0 (2C, C_{Ph}-H), 121.0 (2C, C_{Ph}-Cl), 80.0 (C(CH₃)₃), 63.7 (HO-CH₂), 53.5 (CH-NH), 36.1 (C_{Ph}-CH₂), 28.3 (3C, C(CH₃)₃).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3366 (w, br), 2979 (w, br), 2161 (w), 2035 (w), 1693 (s), 1567 (w), 1489 (s), 1446 (m), 1363 (m), 1279 (m), 1244 (s), 1153 (s), 1056 (m), 1019 (m), 855 (w), 795 (m), 755 (m), 660 (w), 611 (w), 575 (w).

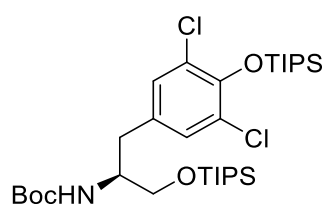
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 289 (3.17), 283 (3.17), 222 (3.63).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,560 mg/ml (CHCl₃)) = - 1.071.

MS (EI): *m/z* (%) = 358 [M + Na]⁺ (51), 693 [2M + Na]⁺ (56).

HRMS (ESI⁺): *m/z* = 358.05862 (0.7 ppm, ber. 358.05888 [M + Na]⁺).

5.2.2 *tert*-Butyl-(*S*)-(1-(3,5-dichloro-4-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)-3-((triisopropylsilyl)oxy)propan-2-yl)carbamate (**251**)



251

Das Boc-geschützte Tyrosinolderivat **249** (1.00 g, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (60 mL) vorgelegt und unter Schutzgasatmosphäre mit DBU (1.40 g, 8.90 mmol, 3.0 Äq.) und TIPSCI (2.80 g, 14.9 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde die Reaktion mit einer NaHCO₃-Lösung (100 mL) beendet und je dreimal mit DCM (80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (15:1)] wurde das TIPS-geschützte Tyrosinol **251** (1.20 g, 2.40 mmol, 82%) als farbloses Öl gewonnen.

DC [Petrolether/Ethylacetat (15:1)]: *R_f* = 0.54.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 (s, 2H, C_{Ph}-H), 4.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 3.84 – 3.73 (m, 1H, CH-NH), 3.62 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H, SiO-CH₂), 3.54 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H, SiO-CH₂), 2.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C_{Ph}-CH₂), 1.46 – 1.39 (m, 6H, CH-Si), 1.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 18H, (CH₃)CH-Si), 1.06 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 18H, (CH₃)CH-Si).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 155.3 (HN-C=O), 147.7 (C_{Ph} -OSi), 132.3 (C_{Ph} -CH₂), 129.5 (2C, C_{Ph} -H), 126.2 (2C, C_{Ph} -Cl), 79.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 63.1 (SiO-CH₂), 53.0 (CH-NH), 36.0 (C_{Ph} -CH₂), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 (6C, Si-CH(CH₃)₂), 17.9 (6C, Si-CH(CH₃)₂), 14.0 (2C, Si-CH(CH₃)₂), 11.9 (2C, Si-CH(CH₃)₂).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3447 (w), 3362 (w), 2942 (m), 2867 (m), 2297 (w), 2112 (w), 1897 (w), 1706 (m), 1472 (s), 1367 (m), 1293 (m), 1249 (m), 1167 (m), 1120 (m), 1064 (m), 1001 (m), 883 (s), 793 (m), 758 (m), 679 (s), 570 (w).

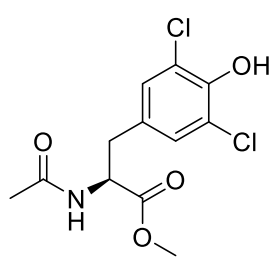
UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 288 (2.82), 281 (2.81), 208 (4.52).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c = 0,620 mg/ml (CHCl_3)) = - 13.710.

MS (ESI): m/z (%) = 548 [$\text{M} - \text{Boc}$]⁺ (41), 670 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (100), 1319 [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺ (59).

HRMS (ESI+): m/z = 670.32584 (1.0 ppm, ber. 670.32519 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺).

5.2.2 Methyl-(S)-2-acetamido-3-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)propanoat (**252**)



252

Unter Schutzgasatmosphäre wurde Tyrosinderivat **240** (1.50 g, 5.66 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (75 mL) gelöst. Es wurde portionsweise Na_2CO_3 (1.20 g, 11.3 mmol, 2.0 Äq.) und dest. H_2O (7.4 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei Raumtemp. gerührt. Im Anschluss wurde AcCl (1.20 mL, 17.0 mmol, 3.0 Äq.) langsam zugetropft und für weitere 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Hochvakuum wurde säulenchromatographisch an Kieselgel [DCM/Methanol (9.5:0.5)] gereinigt. Das acetylierte Tyrosinderivat **252** (1.24 g, 4.06 mmol, 72%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC [Dichlormethan/Methanol (9.5:0.5)]: R_f = 0.61.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.00 (s, 2H, C_{Ph} -H), 6.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.84 (dt, J = 7.7, 5.6 Hz, 1H, CH-NH), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.05 (dd, J = 14.0, 5.8 Hz, 1H, C_{Ph} -CH₂), 2.98 (dd, J = 14.1, 5.4 Hz, 1H, C_{Ph} -CH₂), 2.04 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 171.8 ($\text{O}=\text{CO}$), 169.8 (HN-C=O), 147.0 (C_{Ph} -OH), 129.2 (C_{Ph} -CH₂), 129.0 (2C, C_{Ph} -H), 121.1 (2C, C_{Ph} -Cl), 53.0 (CH-NH), 52.6 (OCH_3), 36.7 (C_{Ph} -CH₂), 23.1 ($\text{O}=\text{CCH}_3$).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3341 (m), 3008 (w, br), 2955 (w, br), 2622 (w, br), 2509 (w, br), 2165 (w, br), 2022 (w, br), 1976 (w, br), 1747 (m), 1646 (m), 1535 (m), 1488 (m), 1435 (m), 1371

(m), 1314 (m), 1292 (m), 1220 (m), 1180 (s), 1137 (m), 1076 (m), 1013 (m), 975 (m), 909 (w), 880 (w), 798 (m), 754 (m), 702 (m), 655 (m), 605 (m), 569 (m), 541 (m).

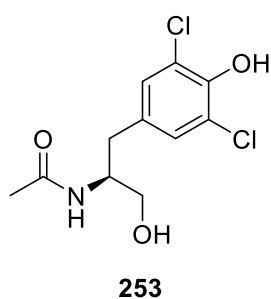
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 (3.34), 283 (3.34), 210 (4.33).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,500 mg/ml (CHCl₃)) = + 20.200.

MS (EI): m/z (%) = 306 [M + H]⁺ (13), 328 [M + Na]⁺ (79), 370 [M + 2MeOH]⁺ (100), 635 [2M + Na]⁺ (62).

HRMS (ESI⁺): m/z = 328.01181 (1.3 ppm, ber. 328.01138 [M + Na]⁺).

5.2.2 (S)-N-(1-(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropan-2-yl)acetamid (253)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde LiAlH₄ (124 mg, 3.28 mmol, 1.4 Äq.) in THF (15 mL) gegeben und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Tyrosinderivat **252** (715 mg, 2.34 mmol, 1.0 Äq.) in THF (8 mL) vorgelöst zugetropft und erst 1 h bei 0 °C dann 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion wurde mit der Zugabe von Ethylacetat (5 mL) und gesättigter Seignettesalz-Lösung (1 M in dest. Wasser, 10 mL) beendet. Nach 30 minütigem Rühren wurde Ethylacetat (50 mL) zugegeben und mit dest. Wasser (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [DCM/Methanol (9:1)] wurde Tyrosinol **253** (233 mg, 838 µmol, 36%) als farbloses Öl erhalten.

DC [Dichlormethan/Methanol (9:1)]: R_f = 0.39.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.85 (s, 1H, C_{Ph}-OH), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H, NH), 7.18 (s, 2H, C_{Ph}-H), 4.78 (s, 1H, CH₂OH), 3.88 – 3.75 (m, 1H, N-CH), 3.34 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.27 (dd, J = 10.7, 5.9 Hz, 1H, CH₂OH), 2.74 (dd, J = 13.8, 5.1 Hz, 1H, C_{Ph}-CH₂), 2.47 (dd, J = 13.8, 8.9 Hz, 1H, C_{Ph}-CH₂), 1.74 (s, 3H, O=CCH₃).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.7 (s), 147.0 (C_{Ph}-OH), 132.3 (C_{Ph}-CH₂), 128.9 (2C, C_{Ph}-H), 121.7 (2C, C_{Ph}-Cl), 62.5 (CH₂OH), 52.1 (CH-NH₃), 35.1 (C_{Ph}-CH₂), 22.6 (CH₃C=O).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3349 (w), 3169 (w, br), 2909 (w), 2845 (w), 2164 (w, br), 1774 (w, br), 1635 (m), 1535 (m), 1486 (m), 1427 (m), 1380 (m), 1338 (m), 1292 (m), 1224 (m), 1131 (m), 967 (w), 878 (w), 846 (w), 790 (m), 716 (w), 664 (m), 614 (m), 575 (m).

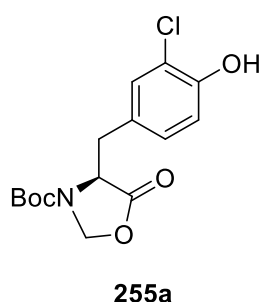
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 (3.33), 283 (3.33), 223 (3.73).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,480 mg/ml (CHCl₃)) = - 7.917.

MS (EI): m/z (%) = 300 [M + Na]⁺ (100), 579 [2M + Na]⁺ (63).

HRMS (ESI+): m/z = 300.01686 (1.3 ppm, ber. 300.01647 [M + Na]⁺).

5.2.2 *tert*-Butyl-(S)-4-(3-chloro-4-hydroxybenzyl)-5-oxooxazolidine-3-carboxylat (255a)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Boc-geschützte Tyrosinderivat **254** (2.66 g, 8.42 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (1.5 mL) vorgelöst und mit Toluol (160 mL) versetzt. Dann wurde *p*-Formaldehyd (1.27 g, 42.3 mmol, 5.0 Äq.) und *p*TSA (145 mg, 465 μ mol 0.1 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat (je 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (7.5:2.5)] wurde Oxazolidinon **255a** (1.88 g, 5.73 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (3:1)]: R_f = 0.39.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2-C_{Ph}-H), 6.98 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H, 6-C_{Ph}-H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 5-C_{Ph}-H), 5.64 (s, 1H, C_{Ph}-OH), 5.26 (d, J = 82.9 Hz, 1H, N-CH₂-O), 4.45 (s, 1H, CH-N), 4.43 (d, 1H, N-CH₂-O), 3.29 (d, J = 85.5 Hz, 1H, C_{Ph}-CH₂), 3.08 (d, J = 13.9 Hz, 1H, C_{Ph}-CH₂), 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (O=CO), 151.4 (N-C=O), 150.8 (C_{Ph}-OH), 130.1 (2-C_{Ph}), 129.6 (6-C_{Ph}), 128.1 (C_{Ph}-CH₂), 120.0 (C_{Ph}-Cl), 116.5 (5-C_{Ph}), 82.2 (C(CH₃)₃), 78.1 (N-CH₂-O), 60.4 (CH-NH), 34.1 (C_{Ph}-CH₂), 28.3 (3C, C(CH₃)₃).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3364 (w, br), 2978 (w), 2932 (w), 1797 (m), 1685 (m), 1610 (w), 1581 (w), 1502 (m), 1478 (m), 1396 (s), 1344 (m), 1318 (m), 1292 (m), 1257 (m), 1219 (m), 1156 (s), 1133 (s), 1051 (s), 999 (m), 970 (m), 922 (m), 856 (m), 823 (m), 762 (m), 711 (m), 681 (m), 666 (m), 615 (m), 581 (m).

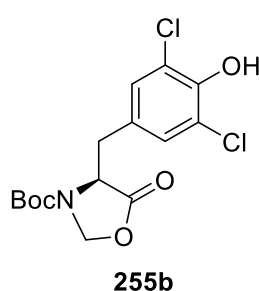
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 386 (3.49), 280 (3.65), 227 (3.85).

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0,450$ mg/ml (CHCl_3)) = + 152.444.

MS (EI): m/z (%) = 350 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (26), 382 $[\text{M} + \text{MeOH} + \text{Na}]^+$ (82), 382 $[2\text{M} + 2\text{MeOH} + \text{Na}]^+$ (100).

HRMS (ESI+): m/z = 382.10306 (0.7 ppm, ber. 382.10279 $[\text{M} + \text{MeOH} + \text{Na}]^+$).

5.2.2 *tert*-Butyl-(*S*)-4-(3,5-dichloro-4-hydroxybenzyl)-5-oxooxazolidine-3-carboxylat (**255b**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Boc-geschützte Tyrosinderivat **254** (1.03 g, 2.93 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (0.5 mL) vorgelöst und mit Toluol (60 mL) versetzt. Dann wurde *p*-Formaldehyd (0.44 g, 14.7 mmol, 5.0 Äq.) und *p*TSA (0.05 g, 0.30 mmol 0.1 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (7.5:2.5)] wurde Oxazolidinon **255b** (564 mg, 1.50 mmol, 51%) als farbloses Öl gewonnen.

DC [Petrolether/Ethylacetat (3:1)]: R_f = 0.41.

Schmp.: 128 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.08 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-H}$), 5.96 (s, 1H, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-OH}$), 5.30 (d, J = 118.5 Hz, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 4.58 (d, J = 70.5 Hz, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-O}$), 4.44 (s, 1H, CH-N), 3.29 (d, J = 123.0 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-CH}_2$), 3.05 (d, J = 13.6 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-CH}_2$), 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 171.8 (O=CO), 151.4 (N-C=O), 147.2 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{-OH}$), 129.3 (2C, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-H}$), 128.3 (2C, $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-Cl}$), 121.2 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{-CH}_2$), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.0 ($\text{N-CH}_2\text{-O}$), 55.7 (CH-NH), 33.8 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{-CH}_2$), 28.2 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3078 (w), 3003 (w), 2938 (w), 2838 (w), 2163 (w), 2034 (w), 1594 (s), 1457 (s), 1422 (m), 1330 (m), 1251 (w), 1199 (m), 1139 (s), 1062 (s), 1033 (m), 942 (m), 909 (m), 848 (m), 819 (m), 778 (m), 684 (m), 638 (m), 590 (m).

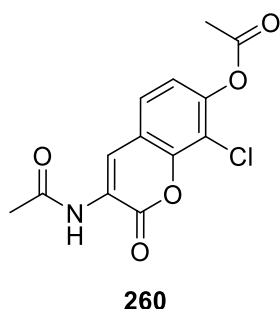
UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 290 (3.31), 283 (3.31), 215 (3.95).

$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 0,530$ mg/ml (CHCl_3)) = + 144.151.

MS (EI): m/z (%) = 384 $[M + Na]^+$ (86), 416 $[M + MeOH + Na]^+$ (100), 747 $[2M + Na]^+$ (30), 811 $[2M + 2MeOH + Na]^+$ (51).

HRMS (ESI+): m/z = 384.03790 (0.8 ppm, ber. 384.03760 $[M + Na]^+$).

5.2.3 3-Acetamido-8-chloro-2-oxo-2H-chromen-7-yl-ethylester (260)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Aldehyd **258** (2.50 g, 14.5 mmol, 1.0 Äq), *N*-Acetylglycin (**262**, 1.70 g, 14.5 mmol, 1.0 Äq) und NaOAc (3.57 g, 43.5 mmol, 3.0 Äq) in Essigsäureanhydrid (70 mL) gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit dest. Wasser (25 mL) beendet. Anschließend wurde gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (100 mL) zugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 120 mL) extrahiert. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und im Folgenden in Ethanol umkristallisiert, filtriert und im Vakuum getrocknet. Das Cumarin **260** wurde als gelblicher Feststoff (1.01 g, 3.39 mmol, 23%) erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (6:4)]: R_f = 0.41.

Schmp.: > 250 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 9.87 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, 4-*H*), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5-*H*), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 6-*H*), 2.38 (s, 3H, $OOCCH_3$), 2.18 (s, 3H, $NOCCH_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 170.3 ($NOCCH_3$), 168.1 ($OOCCH_3$), 156.5 (C-2), 147.2 (C-7), 145.8 (C-8a), 126.5 (C-5), 124.7 (C-3), 122.4 (C-4), 120.0 (C-6), 119.01 (C-8), 113.1 (C-4a), 23.9 ($NOCCH_3$), 20.3 ($OOCCH_3$).

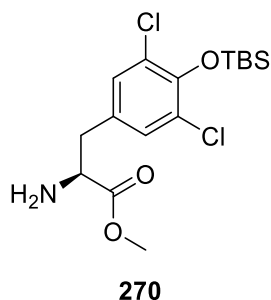
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3334 (m), 3089 (w), 3045 (w), 2935 (w), 1803 (w), 1766 (m), 1713 (m), 1675 (m), 1623 (m), 1604 (m), 1529 (m), 1429 (m), 1354 (m), 1283 (w), 1245 (m), 1201 (m), 1150 (m), 1125 (m), 1037 (m), 1004 (m), 959 (m), 928 (m), 898 (m), 849 (m), 801 (m), 767 (m), 747 (m), 706 (m), 668 (m), 630 (m), 594 (m), 544 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 320 (3.53), 242 (3.05), 211 (3.67).

MS (EI): m/z (%) = 296 $[M + H]^+$ (4), 318 $[M + Na]^+$ (100), 351 $[M + H + Na + MeOH]^+$ (18), 613 $[2M + Na]^+$ (14).

HRMS (ESI+): m/z = 318.01420 (0.7 ppm, ber. 318.01397 $[M + Na]^+$).

5.2.4 Methyl-(S)-2-amino-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,5-dichlorophenyl)propanoat (**270**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde Tyrosinderivat **271** (1.16 g, 5.01 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (60 mL) gelöst und Imidazol (0.51 g, 7.38 mmol, 1.5 Äq.) und TBSCl (1.13 g, 7.50 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Tage bei Raumtemp. gerührt, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet und zweimal mit DCM (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (9.5:0.5)] wurde das TBS-geschützte Tyrosinderivat **270** (1.12 g, 2.97 mmol, 59%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (9.5:0.5)]: $R_f = 0.69$.

Schmp.: 154 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.11 (s, 2H, C_{Ph}-H), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.68 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H, -CH-NH₂), 2.95 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H, CH₂-CHNH₂), 2.74 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H, CH₂-CHNH₂), 1.60 (s, 2H, NH₂), 1.05 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.28 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.2 (COOCH₃), 147.3 (C_{Ph}-O-Si), 131.7 (C_{Ph}-CH₂-CHNH₂), 129.6 (2C, C_{Ph}-H), 126.7 (2C, C_{Ph}-Cl), 55.7 (CHNH₂), 52.2 (COOCH₃), 39.9 (CH₂-CHNH₂), 26.1 (3C, Si-C(CH₃)₃), 19.0 (Si-C(CH₃)₃), -2.99 (Si-(CH₃)₂), -3.01 (Si-(CH₃)₂).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952 (w), 2932 (w), 2887 (w), 2858 (w), 1733 (m), 1665 (m), 1598 (m), 1551 (m), 1529 (m), 1470 (m), 1407 (m), 1362 (m), 1289 (s), 1253 (m), 1187 (m), 1123 (m), 1087 (m), 1000 (m), 936 (m), 889 (m), 833 (s), 779 (s), 746 (m), 687 (m), 670 (m), 598 (m), 577 (m).

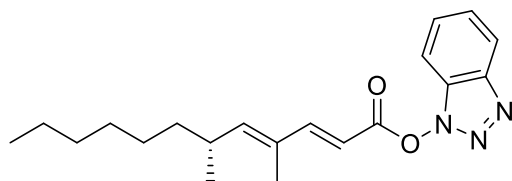
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 595 (3.84), 484 (3.89), 270 (3.95), 206 (4.21).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,936 mg/ml (MeOH)) = - 4.915.

MS (EI): m/z (%) = 378 [M + H]⁺ (70), 400 [M + Na]⁺ (8), 757 [2M + H]⁺ (26).

HRMS (ESI⁺): m/z = 378.10575 (1.0 ppm, ber. 378.10535 [M + Na]⁺).

5.2.4 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl-(*R*,2*E*,4*E*)-4,6-dimethyldodeca-2,4-dienoat (272)

**272**

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der ungesättigte Ester **152** (340 mg, 1.52 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Es wurde DCC (470 mg, 2.28 mmol, 1.5 Äq.) und HOBT (308 mg, 2.28 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben.

Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemp. aufgewärmt und 24 h gerührt. Es wurde mit dest. Wasser (30 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) beendet, zweimal mit Ethylacetat (je 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit dest. Wasser (je 30 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (8.5:1.5)] wurde HOBt-Ester **272** (165 mg, 483 µmol, 23%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (8.5:1.5)]: $R_f = 0.59$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.07$ (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, 7-C_{Ph}-H), 7.69 (dd, $J = 15.7, 0.6$ Hz, 1H, HC=CHC=O), 7.53 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 0.9$ Hz, 1H, 4-C_{Ph}-H), 7.46 – 7.40 (m, 2H, 5-C_{Ph}-H, 6-C_{Ph}-H), 6.09 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, HCC=O), 5.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, HC=CCH₃), 2.66 – 2.54 (m, 1H, CH₃(CH₂)₅CH), 1.90 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, HC=CCH₃), 1.36 – 1.20 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃(CH₂)₅CHCH₃), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃(CH₂)₅).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.4$ (C=O), 156.5 (HC=CHC=O), 153.9 (HC=CCH₃), 143.5 (C-3a), 131.5 (HC=CCH₃), 128.8 (C-7a), 128.5 (C-4), 124.7 (C-5), 120.5 (C-7), 108.4 (C-6), 108.2 (CHC=O), 37.0 (CH₃(CH₂)₄CH₂), 33.7 (CH₃(CH₂)₅CH), 31.8 (CH₃CH₂CH₂), 29.4 (CH₃(CH₂)₂CH₂), 27.5 (CH₃(CH₂)₃CH₂), 22.6 (CH₃CH₂), 20.2 (CH₃(CH₂)₅CHCH₃), 14.1 (CH₃(CH₂)₅), 12.3 (C=CCH₃).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (m), 2925 (m), 2854 (m), 2118 (w), 1778 (m), 1608 (s), 1492 (m), 1449 (m), 1374 (m), 1282 (m), 1237 (m), 1183 (m), 1152 (m), 1075 (s), 982 (m), 923 (m), 901 (m), 830 (m), 780 (s), 741 (s), 678 (m), 637 (m), 580 (m), 552 (m).

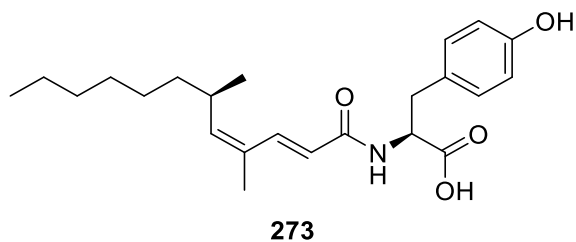
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 282 (3.96).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 0,857 mg/ml (MeOH)) = – 8.168.

MS (EI): m/z (%) = 342 [M + H]⁺ (10), 364 [M + Na]⁺ (28), 683 [2M + H]⁺ (4), 705 [2M + Na]⁺ (100), 1046 [3M + Na]⁺ (8).

HRMS (ESI⁺): $m/z = 364.19977$ (0.6 ppm, ber. 364.19955 [M + Na]⁺).

5.2.4 ((*R*,2*E*,4*Z*)-4,6-Dimethyldodeca-2,4-dienoyl)-L-tyrosin (**273**)



Unter Schutzgasatmosphäre wurde HOBT-Ester **275** (82.0 mg, 240 μ mol, 1.0 Äq.) in DMF (6 mL) gelöst. Es wurde L-Tyrosin (**131**, 87.0 mg, 480 μ mol, 2.0 Äq.) zugegeben und für 4 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit dest. Wasser (25 mL) beendet. Im Anschluss wurde Ethylacetat (50 mL)

zugegeben und mit dest. Wasser (25 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Ethylacetat (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Ethylacetat/Methanol (10:0 → 9:1)] wurde *Z*-Gymnastatin N (**273**, 53.0 mg, 137 μ mol, 57%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (1:9)]: R_f = 0.26.

Schmp.: 212 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.23 (s, 1H, *p*-C_{Ph}-OH), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.36 (d, J = 15.3 Hz, 1H, C(CH₃)CH=CHC=O), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H, *o*-C_{Ph}-H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H, *m*-C_{Ph}-H), 6.11 (d, J = 15.3 Hz, 1H, C(CH₃)CH=CHC=O), 5.39 (d, J = 9.8 Hz, 1H, HC=CCH₃), 4.32 (dd, J = 12.7, 8.1 Hz, 1H, NCH), 3.03 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H, NCHCH₂), 2.77 (dd, J = 13.8, 8.4 Hz, 1H, NCHCH₂), 2.63 (s, 1H, CH₃(CH₂)₅CH), 1.77 (d, J = 0.8 Hz, 3H, HC=CCH₃), 1.34 – 1.15 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₅CHCH₃), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₅).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 175.3 (COOH, nur über ²J-Kopplung von NCH), 164.8 (NC=O), 155.5 (*p*-C_{Ph}-OH), 142.7 (HC=CCH₃), 135.0 (HC=CHC=O), 130.0 (2C, *o*-C_{Ph}), 129.2 (HC=CCH₃), 129.0 (C_{Ph}), 122.8 (HC=CHC=O), 114.7 (2C, *m*-C_{Ph}), 55.4 (NCH), 36.9 (CH₃(CH₂)₄CH₂), 36.8 (NCHCH₂), 31.6 (CH₃(CH₂)₅CH), 31.2 (CH₃CH₂CH₂), 28.8 (CH₃(CH₂)₂CH₂), 26.9 (CH₃(CH₂)₃CH₂), 22.0 (CH₃CH₂), 21.2 (CH₃(CH₂)₅CHCH₃), 20.1 (C=CCH₃), 13.9 (CH₃(CH₂)₅).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3279 (w, br), 2959 (m), 2924 (m), 2854 (w), 1713 (w), 1647 (m), 1589 (m), 1561 (m), 1513 (s), 1442 (m), 1412 (m), 1377 (m), 1338 (m), 1258 (m), 1229 (m), 1174 (m), 1096 (m), 1029 (m), 976 (m), 872 (m), 797 (s), 679 (m), 657 (m), 631 (m), 544 (m).

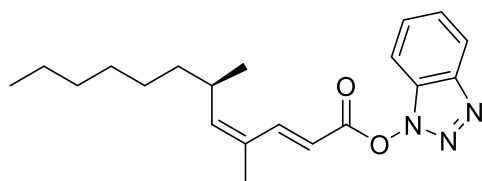
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 404 (3.98), 266 (4.06), 224 (4.03).

[α]_D²⁰ (c = 0,781 mg/ml (MeOH)) = + 13.188.

MS (EI): m/z (%) = 387 [M + H]⁺ (67), 410 [M + Na]⁺ (67).

HRMS (ESI⁺): m/z = 410.23017 (0.02 ppm, ber. 410.23018 [M + Na]⁺).

5.2.4 1*H*-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl-(*R*,2*E*,4*Z*)-4,6-dimethyldodeca-2,4-dienoat (275)

**275**

Der ungesättigte Ester **274** (140 mg, 624 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Es wurde DCC (155 mg, 749 μ mol, 1.2 Äq.) und HOBT (101 mg, 749 μ mol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemp. aufgewärmt und für 24 h

gerührt. Die Reaktion wurde mit dest. Wasser (30 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) beendet, zweimal mit Ethylacetat (je 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit dest. Wasser (30 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Hochvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [Petrolether/Ethylacetat (8.5:1.5)] wurde HOBT-Ester **275** (103 mg, 302 μ mol, 48%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC [Petrolether/Ethylacetat (8.5:1.5)]: R_f = 0.60.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (d, J = 15.7 Hz, 1H, 7-C_{Ph}-H), 8.08 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, HC=CHC=O), 7.54 (ddd, J = 8.3, 6.8, 0.8 Hz, 1H, 4-C_{Ph}-H), 7.48 – 7.41 (m, 2H, 5-C_{Ph}-H, 6-C_{Ph}-H), 6.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H, HCC=O), 5.78 (d, J = 10.3 Hz, 1H, HC=CCH₃), 2.83 – 2.70 (m, 1H, CH₃(CH₂)₅CH), 1.97 (s, 3H, HC=CCH₃), 1.33 – 1.19 (m, 10H, CH₃(CH₂)₅), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₅CHCH₃), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₅).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.5 (C=O), 151.1 (HC=CCH₃), 147.8 (C-7), 143.5 (C-3a), 129.2 (HC=CCH₃), 128.8 (C-7a), 128.6 (C-4), 124.7 (C-5), 120.5 (HC=CHC=O), 110.7 (CHC=O), 108.4 (C-6), 37.3 (CH₃(CH₂)₄CH₂), 32.8 (CH₃(CH₂)₅CH), 31.8 (CH₃CH₂CH₂), 29.4 (CH₃(CH₂)₂CH₂), 27.4 (CH₃(CH₂)₃CH₂), 22.6 (CH₃CH₂), 21.2 (CH₃(CH₂)₅CHCH₃), 19.8 (C=CCH₃), 14.1 (CH₃(CH₂)₅).

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957 (m), 2925 (m), 2854 (m), 1781 (m), 1708 (m), 1603 (m), 1492 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1372 (m), 1346 (m), 1271 (m), 1239 (m), 1180 (m), 1153 (m), 1136 (m), 1078 (s), 979 (m), 923 (m), 903 (m), 834 (m), 776 (m), 742 (s), 675 (m), 637 (m), 601 (m), 581 (m), 545 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 401 (3.36), 336 (3.42), 285 (3.92).

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1,290 mg/ml (MeOH)) = + 2.791.

MS (EI): m/z (%) = 342 [M + H]⁺ (11), 364 [M + Na]⁺ (38), 705 [2M + Na]⁺ (100).

HRMS (ESI⁺): m/z = 364.19974 (0.5 ppm, ber. 364.19955 [M + Na]⁺).

8. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AFO	ALGAR-FLYNN-OYAMADA
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Äq.	Äquivalent(e)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
Bu	Butyl
CCC	Gegenstromverteilungschromatographie
CHEF	Chelation-enhanced fluorescence
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EA	Ethylacetat
ED ₅₀	mittlere effektive Dosis
EDC	3-(Ethyliminomethylidenamino)- <i>N,N</i> -dimethyl-propan-1-amin
EI	<i>electron impact ionization</i>
ESI	Elektrospray-Ionisierung
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
HEMWat	Hexan-Ethylacetat-Methanol-Wasser
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPCCC	High-performance Gegenstromverteilungschromatographie
HPLC	high-performance liquid chromatography
HR	Hochauflösung (<i>high resolution</i>)
HSCCC	High-speed Gegenstromverteilungschromatographie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
IR	Infrarotspektroskopie
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril

MS	Massenspektrometrie
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
NOESY	<i>nuclear OVERHAUSER effect spectroscopy</i>
PE	Petrolether
PET	Photoinduced electron transfer
PIDA	Phenylod(III)bis(acetat)
PIFA	Phenylod(III)bis(trifluoracetat)
Ph	Phenyl
PTFE	Polytetrafluorethylen
<i>p</i> TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
RP	<i>reversed phase</i> (Umkehrphase)
Raumtemp.	Raumtemperatur
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TBAH	Tetrabutylammoniumhydroxid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Trisopropylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Tosyl
UV/Vis	Spektroskopie im Ultraviolett-/sichtbaren Bereich